

Synthese neuer Inhibitoren der Peptiddeformylase als potentielle Antimalariawirkstoffe

Dissertation
zur Erlangung des
Doktorgrades der Naturwissenschaften
- Dr. rer. nat. -

dem
Fachbereich Pharmazie
der PHILIPPS-UNIVERSITÄT MARBURG

vorgelegt von
Diplom-Chemikerin Inga Degenhardt
aus Hameln

Marburg (Lahn) 2013

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Leitung von Prof. Dr. Martin Schlitzer in der Zeit von Juni 2009 bis November 2013 am Institut für Pharmazeutische Chemie im Fachbereich Pharmazie der Philipps-Universität Marburg angefertigt.

Marburg, den 17. Dezember 2013

Vom Fachbereich Pharmazie
der Philipps-Universität Marburg als Dissertation angenommen am 16.12.2013

Erstgutachter: Prof. Dr. Martin Schlitzer
Zweitgutachter: Prof. Dr. Gerhard Klebe

Tag der mündlichen Prüfung: 17. 12. 2013

Für meinen Vater

Wenn wir bedenken,
dass wir alle verrückt sind,
ist das Leben erklärt
- Mark Twain -

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Die Malaria	1
1.1.1	Plasmodien – Die Erreger der Malaria.....	3
1.1.2	Pathophysiologie – Die Symptome der Malaria	5
1.1.3	Therapie – Die Wirkstoffe gegen die Malaria	8
1.2	Die Peptiddeformylase (PDF).....	17
1.2.1	Die Suche nach neuen potentiellen Inhibitoren der PDF.....	21
2	Aufgabenstellung.....	27
3	Ergebnisse und Diskussion.....	29
3.1	Der Wirkstoff 23 und die Indolderivate.....	31
3.1.1	Der Wirkstoff 23 und seine Derivate	31
3.1.2	5-Bromisatinderivate.....	36
3.1.3	Indolderivate	40
3.1.4	Zusammenfassung.....	47
3.2	Der Wirkstoff 28 und die Naphthalsäureimidderivate.....	49
3.2.1	Der Wirkstoff 28 und seine Derivate	50
3.2.2	Naphthalsäureimidderivate	53
3.2.3	Zusammenfassung.....	56
3.3	Der Wirkstoff 29 und die Phthalsäureimidderivate	59
3.3.1	Der Wirkstoff 29 und seine Derivate	60
3.3.2	Phthalsäureimidderivate.....	63
3.3.3	Zusammenfassung.....	68
4	Zusammenfassung und Ausblick.....	71
5	Experimenteller Teil	75
5.1	Vorbemerkungen.....	75
5.2	Allgemeine Versuchsvorschriften (AVV)	77
5.3	Synthesen der Verbindungen	83
5.3.1	Indolderivate	83
5.3.2	Naphthalsäureimidderivate	121
5.3.3	Phthalsäureimidderivate.....	157

5.4	Allgemeine Arbeitsvorschriften zu den biologischen Testungen	229
5.4.1	Zellkultur von <i>P. falciparum</i> und LDH-Assay	229
5.4.2	Biologische Testung der Zytotoxizität.....	229
5.4.3	Antibakterielle Testungen gegen <i>B. sub</i> PY79 wt und <i>E. coli</i> AS19.....	230
6	Literaturverzeichnis	231

Anhang

Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius
Ø	Durchmesser
abs.	absolut
Ac	Acetyl
atm	Atmosphären
AVV	allgemeine Versuchsvorschrift
ATR	<i>attenuated total reflection</i>
<i>B. sub</i>	<i>Bacillus subtilis</i>
BuLi	Butyllithium
CC ₅₀	halbmaximale zytotoxische Wirksamkeit
CDCl ₃	deuteriertes Chloroform
cm	Zentimeter
δ	chemische Verschiebung
d	Tag(e)
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatografie
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
dd	Doppeldublett
DDT	Dichlordiphenyltrichloethan
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DMSO-d ₆	deuteriertes Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonukleinsäure
dt	Doppeltriplett
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
<i>E. coli</i> -PDF	<i>Escherichia coli</i> Peptiddeformylase
EDC·HCl	<i>N</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N'</i> -ethylcarbodiimid
EI	Elektronenstoß-Ionisation
eq	Äquivalente
ESI	Elektronenspray-Ionisation

EtOAc	Ethylacetat
EtOH	Ethanol
eV	Elektronenvolt
g	Gramm
Gln	Glutamin
Glu	Glutamat
Gly	Glycin
gram+	grampositiv
gram-	gramnegativ
h	Stunde(n)
H ₂	Wasserstoff
H ₃ N-OH·HCl	Hydroxylamin Hydrochlorid
HDAC	Histondeacetylase
HOBt	Hydroxybenzotriazol
<i>Hs</i> PDF	humane Peptiddeformylase
Hz	Hertz
IC ₅₀	halbmaximale inhibitorische Konzentration
Ile	Isoleucin
IR	Infrarot
<i>J</i>	Kopplungskonstante
kat.	Katalytisch
konz.	konzentriert
Leu	Leucin
μL	Mikroliter
μM	mikromolar
μm	Mikrometer
μmol	Mikromol
m	Multiplett
MAP	Methioninaminopeptidase
MeOH	Methanol
mg	Milligramm
MgSO ₄	Magnesiumsulfat
MHz	Megahertz
min	Minute(n)

mL	Milliliter
mmol	Millimol
Mol. Wt.	Molekulargewicht
nM	nanomolar
Na ₂ CO ₃	Natriumcarbonat
NaCl	Natriumchlorid
NaH	Natriumhydrid
NaHCO ₃	Natriumhydrogencarbonat
NaOH	Natriumhydroxid
NEM	<i>N</i> -Ethylmorpholin
nm	Nanometer
NME	<i>N</i> -terminal methionine excision
NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i>
OxCl	Oxalylchlorid
<i>P. falciparum</i>	<i>Plasmodium falciparum</i>
<i>P. knowlesi</i>	<i>Plasmodium knowlesi</i>
<i>P. malariae</i>	<i>Plasmodium malariae</i>
<i>P. ovale</i>	<i>Plasmodium ovale</i>
<i>P. vivax</i>	<i>Plasmodium vivax</i>
PDF	Peptiddeformylase
Pd/C	Palladium auf Aktivkohle
<i>Pf</i> /PDF	<i>Plasmodium falciparum</i> Peptiddeformylase
<i>p</i> -TsOH	<i>p</i> -Methylbenzensulfonsäure
q	Quartett
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
SI	Selektivitätsindex
SOCl ₂	Thionylchlorid
t	Triplett
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TBSO-NH ₂	<i>O</i> - <i>tert</i> -Butyldimethylsilylhydroxylamin
TEA	Triethylamin
TFA-d ₁	deuterierte Trifluoethansäure

<i>T. gondii</i>	<i>Toxoplasma gondii</i>
THF	Tetrahydrofuran
tt	Triplett vom Triplett
UV	Ultraviolett
V	Volumen
WBB	Wasserstoffbrückenbindung
WDI	<i>World Drug Index</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

1 **Einleitung**

“Behind the statistics and graphs lies a great and needless tragedy: malaria – an entirely preventable and treatable disease – still takes the life of an African child every minute.”

-Dr. Margaret Chan (Director-General World Health Organization)^[1]-

Nachdem die Malaria während der ersten Hälfte des zwanzigsten Jahrhunderts in Nordamerika und Europa nahezu vollständig ausgerottet werden konnte, ist die Erkrankung in weiten Teilen Afrikas und Asiens auch in der heutigen Zeit immer noch eine ernstzunehmende Gefahr.^[1] Da auf der einen Seite die Wirtschaftskraft der hauptsächlich betroffenen Entwicklungsländer gering und auf der anderen Seite die Entwicklung neuer Wirkstoffe sehr kostenintensiv ist, scheuen viele pharmazeutische Unternehmen das finanzielle Risiko.^[2] Verschärft wird die Situation durch die Ausbildung von Resistenzen gegen Wirkstoffe und Insektizide, durch Klimaveränderungen, vermehrte Fernreisen sowie das Bevölkerungswachstum in den hauptsächlich betroffenen Gebieten.^[3–6] Diese Entwicklungen machen es notwendig, nach neuen Wirkstoffen und Wirkmechanismen zu suchen. Finanziert und unterstützt werden entsprechende Forschungsprojekte durch öffentliche Organisationen und private Fonds.

1.1 **Die Malaria**

Malaria, auch Wechsel-, Küsten- oder Sumpffieber genannt, ist eine parasitäre Erkrankung, die unbehandelt zum Tod führen kann. Der Name leitet sich aus dem Italienischen ab (*mala aria* = schlechte Lüfte) und entstammt der Annahme, dass die Krankheit durch Ausdünstungen aus dem Erdboden, Sümpfen und Leichen ausgelöst wird.^[2] Tatsächlich wird die Malaria durch Parasiten der Gattung *Plasmodium* hervorgerufen. Übertragen werden diese durch den Stich einer weiblichen Mücke von mehr als 30 Arten der Gattung *Anopheles*.

Das Auftreten der Malaria war nicht immer auf bestimmte Regionen oder Kontinente beschränkt. Bis zur Mitte des 20. Jahrhunderts war die Erkrankung nahezu weltweit verbreitet, konnte aber durch einen Wandel der Lebensumstände (u. a. Veränderungen in der

Landwirtschaft und beim Gebäudebau) sowie den Einsatz von Insektiziden in Europa und Nordamerika vollständig ausgerottet werden.^[3] Neben der deutlich verbesserten Therapie von Erkrankten durch Chloroquin führte der vermehrte Einsatz des Insektizids Dichlordiphenyltrichlorethan (DDT) ab 1955, unterstützt und forciert durch die World Health Organization (WHO), dazu, dass weltweit die Zahl der Erkrankungen und Todesfälle deutlich zurückging.^[7] Nach Bekanntwerden der schwerwiegenden Umwelt- und gesundheitlichen Gefahren von DDT wurde in einigen Ländern die entsprechende Mückenbekämpfung eingestellt, wodurch die Anzahl der Malariaerkrankungen schnell wieder anstieg.^[7] Durch öffentliche Programme konnte die Verbreitung in den letzten Jahren abermals deutlich eingeschränkt werden. Mittlerweile gelten viele Länder als malariafrei. Dennoch ist die Malaria aktuell immer noch eine schwerwiegende Krankheit, die vor allem die armen und ärmsten Länder der Welt betrifft. Laut WHO gab es 2011 99 Länder mit anhaltender Malariaübertragung. Dazu zählen weite Teile Afrikas mit 43 Staaten, Süd- und Mittelamerika (16 Staaten), der mittlere Osten/arabische Raum (10 Staaten), Osteuropa (7 Staaten), Südostasien (10 Staaten) sowie der Westpazifik (10 Staaten).

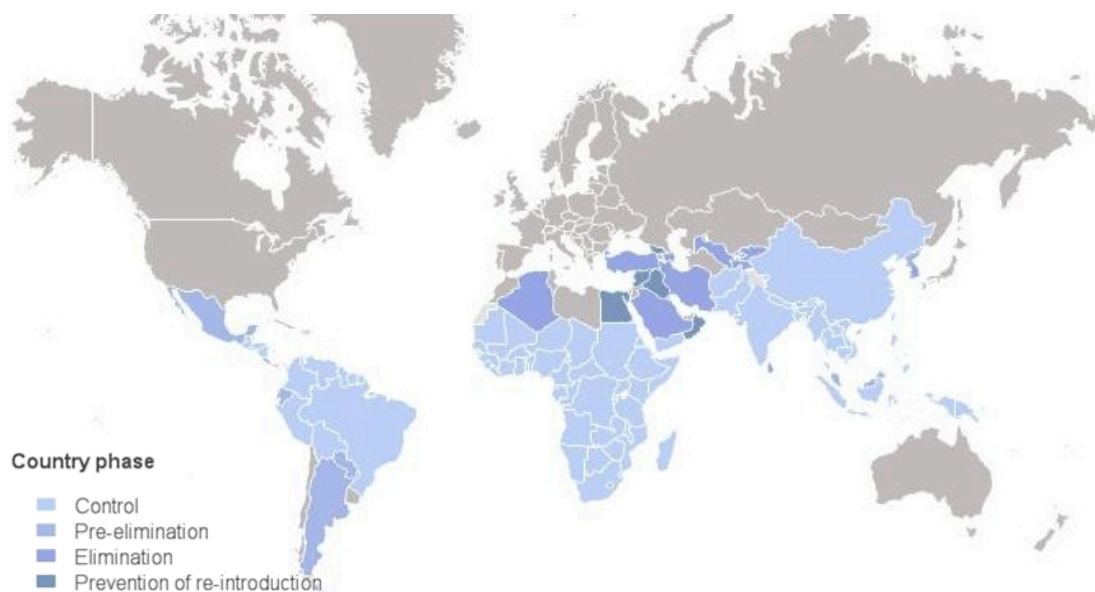


Abbildung 1: Weltweite Verbreitung und Kontrolle von Malaria in 2011.

Erstellt mit „Global Malaria Mapper“ bereitgestellt durch die WHO.^[8]

Aufgrund der weitläufigen Verbreitung lebt fast die Hälfte der Weltbevölkerung in Endemiegebieten. Die WHO schätzt, dass es 2010 etwa 219 Millionen Malariafällen (154 Mio. – 289 Mio.) gab, von denen ungefähr 90% durch *P. falciparum* hervorgerufen worden sind. Davon endeten ca. 660 000 Fälle (490 000 – 836 000) tödlich. Über 80% der geschätzten Todesfälle durch Malaria traten in nur 14 Ländern auf. Allen Bemühun-

gen und finanziellen Mitteln zum Trotz haben Millionen von Menschen keine Möglichkeit zur Anwendung von Präventionsmaßnahmen (Expositionsprophylaxe durch Verwendung von Repellentien, imprägnierte Insektennetze oder Raumsprays) sowie keinen ausreichenden Zugang zu Diagnosemethoden und wirksamen Therapien.^[1]

Besonders betroffen sind schwangere Frauen, Un- bzw. Neugeborene und Kinder unter fünf Jahren.^[1,9–12]

In Deutschland wurden im Jahr 2011 laut Robert Koch Institut 562 Malariafälle, einer mit Todesfolge, gemeldet. Verglichen mit den vorherigen fünf Jahren ist die Anzahl konstant geblieben. Alle registrierten Fälle wurden durch Ferntourismus und Immigration eingeschleppt und 77% durch *P. falciparum* hervorgerufen.^[13]

1.1.1 Plasmodien – Die Erreger der Malaria

Hervorgerufen wird die Malaria durch einzellige Eukaryoten (Protozoen) der Gattung Plasmodium, welche durch den Stich einer weiblichen Anopheles-Mücke übertragen werden. Von den über hundert bekannten Plasmodienarten sind vier eindeutig als Malariaerreger des Menschen identifiziert worden: *P. ovale*, *P. malariae*, *P. vivax* und *P. falciparum*. Diese vier unterscheiden sich hinsichtlich ihrer genetischen Struktur, ihrer geographischen Verbreitung sowie dem jeweiligen Krankheitsverlauf.

Entwicklungszyklen von Plasmodien

Bei Plasmodien handelt es sich um Parasiten, die in unterschiedlichen Wirten wachsen und diese im Verlaufe des Entwicklungszyklus wechseln. Es wird zwischen zwei Phasen unterschieden, der asexuellen Phase (**Schizogonie**) im menschlichen Zwischenwirt und der sexuellen Phase (**Gamogonie**) in der Anophelesmücke (**Abbildung 2**).^[14,15] Während der Blutmahlzeit kann eine infizierte weibliche Mücke mit ihrem Speichel fünf bis teilweise über Tausend Sporozoiten auf den menschlichen Wirt übertragen und diesen infizieren **(1)**.^[16–18] Innerhalb von einigen Stunden gelangen die Sporozoiten dann über ein Blutgefäß in die Leber.^[19] Dort migrieren sie durch mehrere Hepatozyten bis sie schließlich eine Zelle infizieren **(2)**, innerhalb derer sie sich jeweils zu einem Schizont entwickeln, der aus mehreren Tausend Merozoiten besteht **(3)**. *P. vivax* sowie *P. ovale* können innerhalb der Leber als Hypnozoiten verharren und Wochen bzw. Jahre später zu Rückfällen führen. Bei der Ruptur der Schizonten werden die Merozoiten freigesetzt **(4)**, ge-

langen vom Immunsystem unbemerkt in den Blutkreislauf und infizieren rote Blutkörperchen (5).^[20] Die Dauer dieser exo-erythrozytären Phase (A) ist abhängig von der jeweiligen Plasmodiumart (*P. falciparum*: 8-25 Tage; *P. ovale*: 9-17 Tage; *P. vivax*: 8-27 Tage; *P. malariae*: 15-30 Tage).^[14] Mit der Infektion der Erythrozyten beginnt die asexuelle Vermehrung (erythrozytäre Schizogonie, B). Dabei durchlaufen die Trophozoiten mehrere Stadien bis sie schließlich zu Blutschizonten herangereift sind. Jeder reife Blutschizont beinhaltet ca. 20 Merozoiten, welche bei der Lyse der befallenen Erythrozyten freigesetzt werden und weitere Erythrozyten befallen können, wodurch ein neuer asexueller Vermehrungskreislauf beginnt (6). Die erythrozytäre Schizogonie dauert 48 Stunden bei *P. falciparum*, *P. ovale* und *P. vivax* sowie 72 Stunden bei *P. malariae* und geht mit einem akuten Fieberschub während der Lyse einher. Das Fieber, sowie Kopf- und Gliederschmerzen, resultieren aus einer systemischen Entzündung. Diese wird durch Zelltrümmer und andere Mediatoren hervorgerufen, welche bei dem Zerfall der infizierten Erythrozyten in den Blutkreislauf gelangen.^[14] Ein geringer Anteil der Parasiten differenziert sich zu Gametozyten (7).

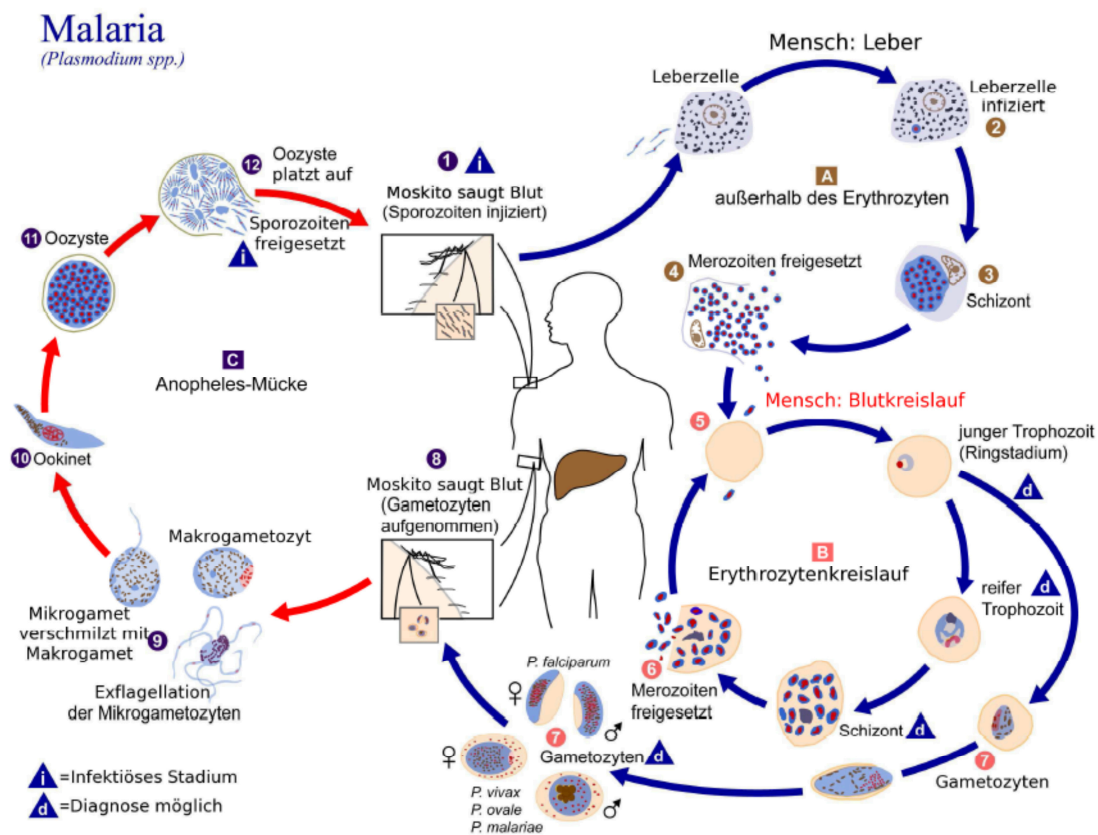


Abbildung 2: Entwicklungszyklen von Plasmodien.^[21]

Die geschlechtlichen Mikro- und Makrogametozyten haben keinen weiteren Effekt auf den menschlichen Wirt, sind jedoch essentiell für die Übertragung der Infektion auf einen neuen Endwirt. Zwar nimmt die Anophelesmücke bei einer Mahlzeit mit infiziertem Blut Parasiten in allen möglichen Stadien auf (8), allerdings können nur die Gametozyten den sexuellen Vermehrungszyklus durchlaufen (Sporogonie, C). Dabei entwickeln sie sich über das Stadium der Ookineten (10) zu Oozysten (11), welche bei der Ruptur hunderte Sporozoiten freisetzen (12). Diese können über die Speicheldrüse wiederum auf einen neuen, geeigneten Wirt übertragen werden (1).^[14,15,22]

1.1.2 Pathophysiologie – Die Symptome der Malaria

Nach der symptomlosen exo-erythrozytären Phase treten mit dem Beginn der erythrozytären Phase die klinischen Symptome der Malaria auf. Neben den regelmäßig wiederkehrenden Schüben von hohem Fieber leiden die infizierten Personen unter Kopf- und Gliederschmerzen sowie Übelkeit und Durchfall, wodurch oftmals zunächst eine virale Infektionskrankheit diagnostiziert wird.^[23] Typisch für eine Malariaerkrankung ist die zunehmende Blutarmut (Anämie) sowie die oftmals regelmäßig auftretenden Fieberschübe. Diese ergibt sich aus der Tatsache, dass sich die Parasiten innerhalb des menschlichen Wirts synchron entwickeln und jeweils innerhalb einer exakten Zeitspanne den erythrozytären Schizogoniezyklus durchlaufen. Bei der Malaria tertiana, hervorgerufen durch *P. ovale* und *P. vivax*, treten die Fieberschübe alle 48 Stunden auf. *P. malariae* verursacht die Malaria quartana mit einer Zeitspanne von 72 Stunden zwischen den Fieberanfällen. Die durch *P. falciparum* ausgelöste Malaria tropica zeigt hingegen keinen regelmäßigen Rhythmus.^[14,24]

P. falciparum ist der Erreger, der weltweit für die meisten Erkrankten und Toten verantwortlich ist. Besonders im subsaharischen Afrika, in Südamerika und in Südostasien ist die Gattung weit verbreitet.^[25,26] Die Malaria tropica ist von allen Malariaformen die aggressivste Variante und kann unbehandelt zum Tod führen. Ein Grund für die Schwere des Krankheitsverlaufes sowie die unregelmäßigen Fieberschübe ist unter anderem die Tatsache, dass *P. falciparum* rote Blutzellen jeden Alters befallen kann.^[27] Dadurch kann es zu einer sehr hohen Parasitämie kommen. Zusätzlich kann *P. falciparum* das spezifi-

sche Adhäsionsprotein *PfEMP-1*¹ auf der Erythrozytenoberfläche exprimieren, wodurch die betroffenen Erythrozyten unter anderem an anderen Erythrozyten und Endothelmembranen haften bleiben. Dies kann zu einem mechanischen Verschluss von kleineren Blutgefäßen führen und äußert sich durch eine Vergrößerung von Leber und Milz.^[28,29] Im fortschreitenden Verlauf kann es zur Schädigung innerer Organe, wie den Nieren, der Lunge und dem Gehirn (zerebrale Malaria), kommen. Diese komplizierte Form der Malaria äußert sich durch Krämpfe, Bewusstseinsstörungen/Koma sowie Atemnot.^[30,31] Die hohe Parasitämie ist ebenfalls eine Folge der Expression von *PfEMP-1*, da die infizierten Erythrozyten durch das Anhaften an andere Erythrozyten und Endothelmembranen nicht in die Milz gelangen, wo diese krankhaft veränderten Blutzellen phagozytiert und abgebaut werden würden.

Tabelle 1: Plasmodienarten mit den entsprechenden Malariaformen.

Erreger	Malariaform	Pathologie
<i>P. ovale</i>	Malaria tertiana	Inkubationszeit: 14 Tage bis > 1 Jahr Fiebertypus: 48 Stunden Parasitämie: 1-2%
<i>P. vivax</i>	Malaria tertiana	Inkubationszeit: 14 Tage bis > 1 Jahr Fiebertypus: 48 Stunden Parasitämie: 1-2%
<i>P. malariae</i>	Malaria quartana	Inkubationszeit: 16-59 Tage Fiebertypus: 72 Stunden Parasitämie: 1-2%
<i>P. falciparum</i>	Malaria tropica	Inkubationszeit: 6-30 Tage Fiebertypus: unspezifisch Parasitämie: unbegrenzt

P. malariae ist zusammen mit *P. vivax* die geographisch am weitesten verbreitete Plasmodiumart. Die beiden Erreger kommen in allen Hauptverbreitungsgebieten der Malaria vor. Infektionen mit *P. malariae* sind relativ selten, treten dann aber am häufigsten im tropischen Afrika sowie im Südwestpazifik auf.^[32-38] Geringere Fallzahlen sind aus den malariaendemischen Gebieten Asiens, dem mittleren Osten sowie Mittel- und Südamerika

¹ *PfEMP-1*: *P. falciparum* Erythrocyte Membrane Protein 1

bekannt.^[39–45] Die Parasiten befallen überwiegend alte Erythrozyten (älter als 70 Tage), wodurch sich eine verhältnismäßig niedrige Parasitämie von 1-2% ergibt. Die Malaria quartana verläuft meistens mit nur milden Symptomen und ohne große Komplikationen.^[46]

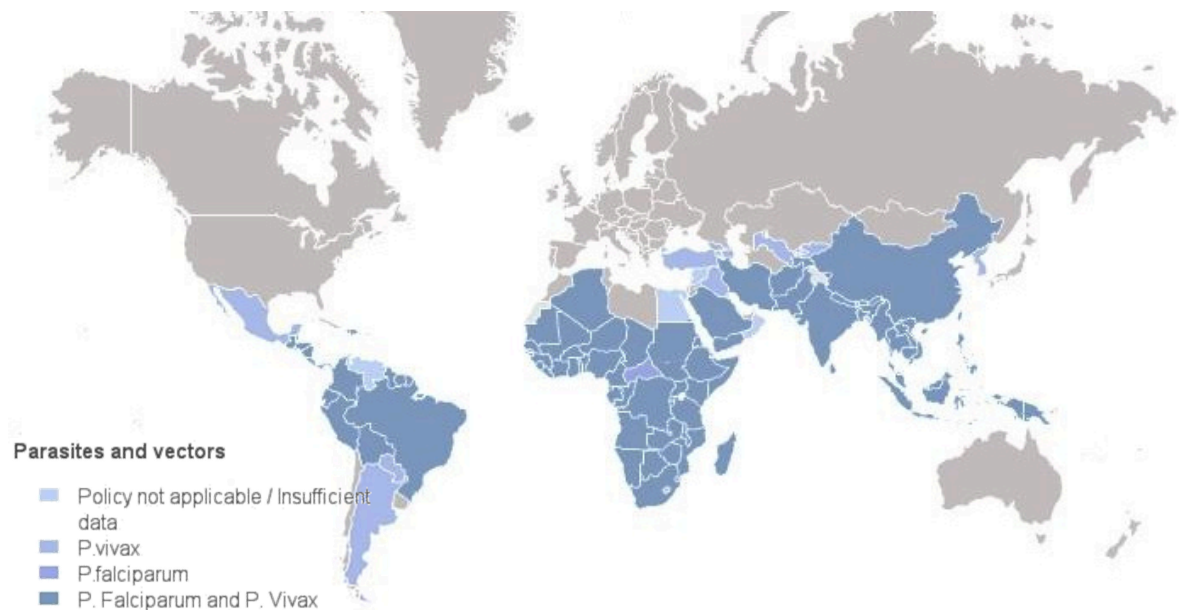


Abbildung 3: Weltweite Verbreitung von *P. vivax* und *P. falciparum* in 2011.

Erstellt mit „Global Malaria Mapper“ bereitgestellt durch die WHO.^[8]

Die durch *P. ovale* und *P. vivax* hervorgerufene Malaria tertiana ist in ihrer Symptomatik nahezu identisch, da beide Parasiten einen identischen Lebenszyklus haben und nur Erythrozyten befallen, die jünger als 40 Tage sind, wodurch die Parasitämie nur 1-2% beträgt. Ebenfalls können beide Arten in einem ruhenden Leberstadium verharren und Wochen bzw. Jahre später zu Rückfällen führen. Infektionen mit *P. ovale* betreffen zum Großteil die tropischen Länder Afrikas, Neu Guinea, Teile Indonesiens sowie die Philippinen.^[47,48] Es wurden aber auch vermehrt Fälle im mittleren Osten, in Teilen Südostasiens sowie auf dem indischen Subkontinent dokumentiert.^[41,43,49–52] Die Ovale-Malaria verläuft sehr unkompliziert mit nur leicht ausgeprägten Symptomen.

P. vivax-Infektionen werden besonders häufig in Südostasien, Südamerika und Indien dokumentiert.^[53–55] Bisher wurde die Vivax-Malaria ebenfalls als nicht lebensbedrohlich eingestuft. Allerdings konnte mittlerweile durch PCR-Diagnostiktechniken nachgewiesen werden, dass einige Fälle der zerebralen Malaria sowie Leberdysfunktionen und Nierenversagen nicht durch *P. falciparum* sondern durch *P. vivax* verursacht worden sind.^[56–59]

Besonders in Gebieten, in denen beide Parasiten vorkommen, können Coinfektionen auftreten, bei denen aufgrund fehlender Diagnosetechniken *P. vivax* als Erreger übersehen wird.^[60] Es wird davon ausgegangen, dass die Fallzahlen von Vivax-Malaria mit einem schweren bis tödlichen Verlauf fast die der Falciparum-Malaria erreichen. Aufgrund der großen geographischen Verbreitung leben weltweit mehr Menschen in der Gefahr, an Vivax-Malaria zu erkranken als an Falciparum-Malaria.^[61,62]

Neben den vier oben beschriebenen Malariaerregern des Menschen gibt es noch weitere Plasmodienarten, die humanpathogen sind. In den letzten Jahren sind vermehrt Fälle von Infektionen durch *P. knowlesi* bei Menschen beschrieben worden.^[63,64] Bei dieser Form der Malaria handelt es sich jedoch um eine Zoonose, da bisher kein Infektionszyklus von Mücke-Mensch-Mücke-Mensch außerhalb des Labors dokumentiert werden konnte. Die natürlichen Hauptwirte sind verschiedene Makakenarten in Südostasien. *P. knowlesi* durchläuft den erythrozytären Schizogoniezyklus innerhalb von 24 Stunden, woraus eine hohe Parasitämie resultiert, welche zu schweren Krankheitsbildern, teils mit tödlichem Ausgang, führen kann.^[65]

1.1.3 Therapie – Die Wirkstoffe gegen die Malaria

Obwohl sich einige vielversprechende Substanzen in verschiedenen Phasen der Entwicklung befinden,^[66] ist es bisher nicht gelungen eine wirksame Impfung zu entwickeln.^[15,67–69] Bisher besteht die einzige Möglichkeit zur Vermeidung einer Malariaerkrankung in der Einhaltung von Präventionsmaßnahmen. Zum einen handelt es sich dabei um eine Expositionsprophylaxe durch Verwendung von Repellentien, Raumsprays sowie imprägnierten Insektennetzen und Kleidung, zum anderen um eine medikamentöse Prophylaxe.^[70] Letztere richtet sich ausschließlich an Reisende nicht jedoch an Bewohner der betroffenen Regionen. Außerdem ist eine medikamentöse Prophylaxe oftmals problematisch, da auf der einen Seite nicht jeder Wirkstoff für Kinder und Schwangere geeignet ist und auf der anderen Seite die Wahl des Arzneistoffes stark von Reiseziel und Dauer des Aufenthalts abhängt.^[71]

Zur Behandlung einer akuten Malariaerkrankung stehen verschiedene Wirkstoffe zur Verfügung, welche zumeist in Kombinationspräparaten verabreicht werden. Die Wahl des Therapeutikums ist abhängig von der Plasmodiumart sowie von möglicherweise beste-

henden Resistenzen. Alle aktuell bekannten und verwendeten Wirkstoffe zur Behandlung und Prophylaxe der Malaria richten sich gegen die verschiedenen parasitären Stadien während der asexuellen Phase des Parasiten im menschlichen Wirt (Blutschizontozide) und lassen sich anhand ihrer Wirkungsweise in sieben Klassen einteilen:

Arylaminoalkohole, 4-Aminochinoline, 8-Aminochinoline, Artemisinine, Folsäureantagonisten, Hemmstoffe der Atmungskette und Antibiotika.^[72]

Im folgenden Abschnitt werden kurze Einblicke in die ersten sechs Wirkstoffklassen anhand ausgewählter Vertreter gegeben. Die Antibiotika werden im Anschluss ausführlicher besprochen.

Arylaminoalkohole

Chinin (**1**) ist ein Alkaloid aus der Rinde des Chinarindenbaums *Cinchona pubescens* und das älteste bekannte Mittel gegen Malariaerkrankungen. Abgesehen von einigen *P. falciparum*-Stämmen in Südostasien haben sich bisher keine Resistenzen ausgebildet.^[73,74]

Chinin (**1**) wird alleine bzw. in Kombination mit den Antibiotika Doxycyclin (**2**) oder Clindamycin (**3**) (s. Seite 14) zur Behandlung der unkomplizierten Malaria (perorale Therapie) verwendet sowie bei der parenteralen Therapie der komplizierten Malaria eingesetzt.^[71,75,76] Chinin (**1**) ist in Deutschland der einzige Wirkstoff, der für die Behandlung der komplizierten Malaria zugelassen ist, wird aber nicht mehr vertrieben.

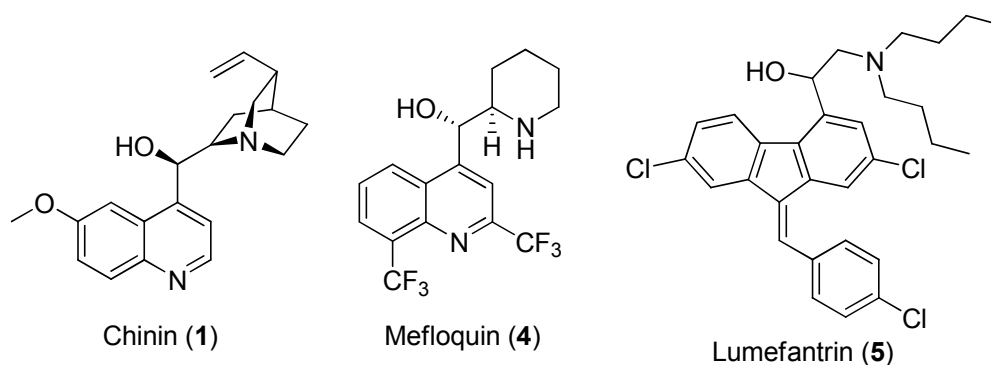


Abbildung 4: Strukturen von Chinin (**1**), Mefloquin (**4**) und Lumefantrin (**5**).

Weitere Vertreter der Arylaminoalkohole in der Malariatherapie sind die synthetischen Substanzen Mefloquin (**4**) und Lumefantrin (**5**). Diese zeigen auch bei chloroquinresistenten Plasmodiumstämmen eine hohe Aktivität.^[77,78]

4-Aminochinoline

Der genaue Wirkmechanismus der 4-Aminochinoline ist bisher noch nicht vollständig geklärt. Es konnte nachgewiesen werden, dass Vertreter dieser Substanzklasse auf das Trophozoiten- und frühe Schizontenstadium der Parasiten wirken.^[79]

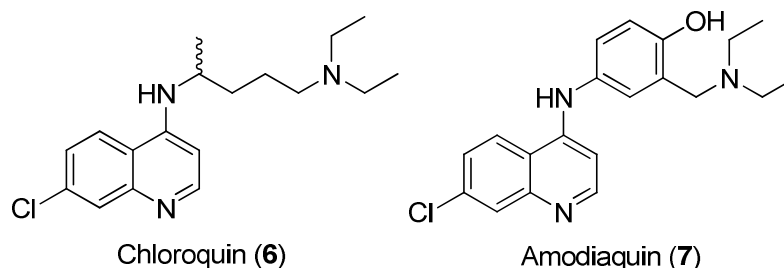


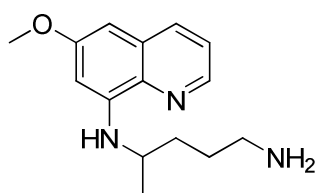
Abbildung 5: Strukturen der 4-Aminochinoline Chloroquin (6) und Amodiaquin (7).

Aufgrund seiner hohen Wirksamkeit, guten Verträglichkeit und Verfügbarkeit entwickelte sich Chloroquin (6) nach der Einführung in den 50er Jahren zu dem bedeutendsten Wirkstoff in der Malariatherapie, sowohl in der Prophylaxe als auch in der klinischen Behandlung. Allerdings bildeten sich bereits 1957 die ersten Resistenzen bei *P. falciparum* aus.^[80,81] Diese betreffen heute fast alle *P. falciparum*- und sogar schon einige *P. vivax*-Stämme.^[82,83]

Amodiaquin (7) ist ein Vertreter der 4-Aminochinoline, der noch gegen einige der chloroquinresistenten Parasitenstämme wirksam ist.^[84,85] Aufgrund von erheblichen Nebenwirkungen, die bei langfristiger Anwendung zur Prophylaxe auftreten, ist der Wirkstoff in westlichen Ländern nicht mehr erhältlich. In Afrika hingegen wird das preisgünstige Amodiaquin (7) noch in Kombinationspräparaten mit Artesunat oder Sulfadoxin/Pyrimethamin verwendet.^[86,87]

8-Aminochinoline

Primaquin (8) ist der einzige Wirkstoff aus der Gruppe der 8-Aminochinoline, der in der Malariatherapie eingesetzt wird. Seine Wirkung zielt auf die Gewebsformen sowie die Gametozyten ab, wobei der genaue Wirkmechanismus noch nicht vollständig geklärt ist, und ist dadurch momentan die einzige Therapiemöglichkeit gegen die Hypnozoiten von *P. ovale* und *P. vivax*.^[88–90]



Primaquin (8)

Abbildung 6: Struktur des 8-Aminochinolins Primaquin (8).

Artemisininine

Artemisin (9) wurde erstmals 1972 aus Extrakten des einjährigen Beifußes isoliert und als antiplasmodial wirksame Substanz identifiziert.^[91–93] Aufgrund der schlechten Bioverfügbarkeit werden aktuell lediglich halbsynthetische Artemisinderivate in der Malariatherapie eingesetzt, die eine bessere Verfügbarkeit aufweisen.^[94]

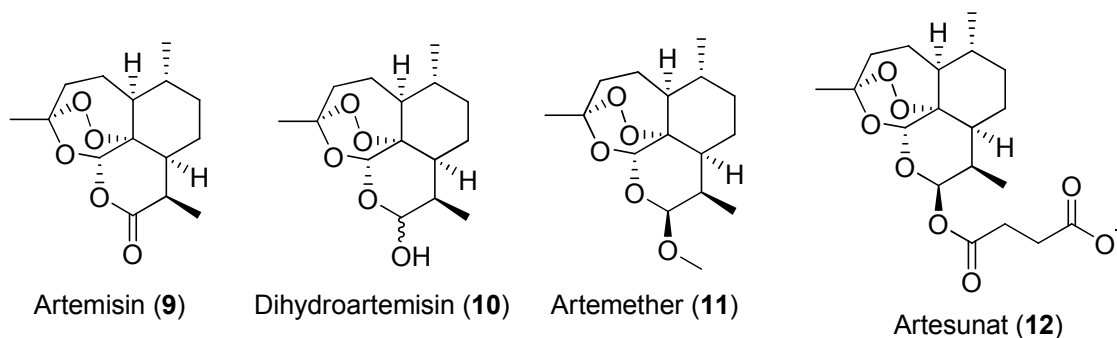


Abbildung 7: Strukturen ausgewählter Artemisininine.

Die drei Wirkstoffe Dihydroartemisin (10), Artemether (11) und Artesunat (12) zielen jeweils auf mehrere Stadien des asexuellen Vermehrungszyklus ab, wodurch sie ihre ausgeprägte Wirksamkeit sehr schnell entfalten können.^[94–97] Artemisininine sind gut verträglich. Aufgrund ihrer kurzen Halbwertszeit und zur Vermeidung von Resistenzbildungen, werden die Artemisininine zumeist in Kombinationspräparaten verwendet.^[98]

Folsäureantagonisten

Plasmodien sind, wie andere Protozoen und Bakterien auch, in der Lage, selber lebensnotwendige Folsäuren zu produzieren. Deshalb ist die Verwendung von Folsäureantagonisten zur Hemmung der entsprechenden Biosynthese eine gängige Methode in der Malariatherapie. Fansidar[®], das Kombinationspräparat aus Pyrimethamin (13) und Sulfadoxin (14) war eines der weitverbreitetsten Medikamente.^[99] Aufgrund der Langzeitnebenwirkungen und der sich ausbreitenden Resistenzen wird es in Deutschland und anderen Industriestaaten nicht mehr verwendet.^[100,101]

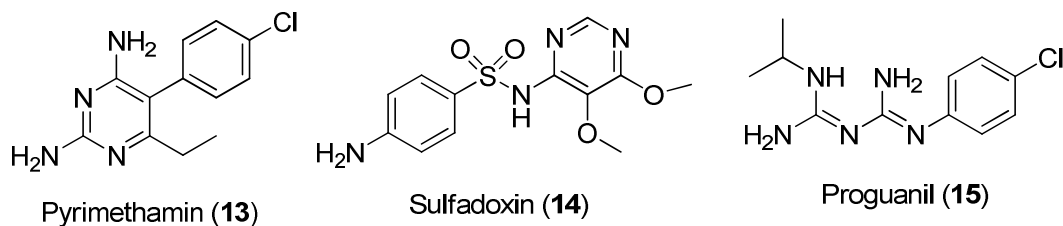


Abbildung 8: Strukturen ausgewählter Folsäureantagonisten.

Proguanil (15) wird, ähnlich wie Pyrimethamin (13), schon seit der Mitte des letzten Jahrhunderts in der Malariatherapie eingesetzt. Dabei handelt es sich bei Proguanil (15) um ein *Prodrug*, das zu dem aktiven Wirkstoff Cycloguanil metabolisiert wird.^[102]

Hemmstoffe der Atmungskette

Bei Atovaquon (16) handelt es sich um ein Breitband-Antiprotozoikum, welches in Kombination mit Proguanil (15) unter dem Namen Malarone[®] vor allem zur Malariaphylaxe eingesetzt wird.^[103]

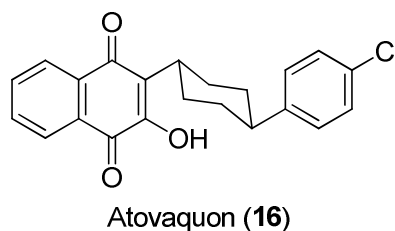


Abbildung 9: Struktur von Atovaquon (16).

Antibiotika

Eine Besonderheit, die alle Plasmodienarten sowie andere Apicomplexa (z. B. Toxoplasma) gemein haben, ist der Apikoplast. Bei diesem handelt es sich um ein spezielles Organell, das im evolutionären Verlauf durch sekundäre Endosymbiose aus einer Rotalge entstanden ist.^[104–107] Der Apikoplast besitzt ein ringförmiges Genom, welches Proteine kodiert, die für die Funktionsfähigkeit des Organells essentiell sind. Zu diesen *housekeeping*-Funktionen zählen die DNA-Replikation sowie Proteinbiosynthese, -modifikation und -import.^[108] Letztere Funktion ist notwendig, da die Proteine für die im Apikoplasten stattfindenden Biosynthesen auf der Kern-DNA des Parasiten kodiert sind und vom Apikoplasten importiert werden müssen. Die Fettsäuresynthese, die Isoprenoidbiosynthese, die Hämbiosynthese sowie die Synthese von Eisen-Schwefel-Clustern sind für den Parasiten überlebenswichtig.^[109]

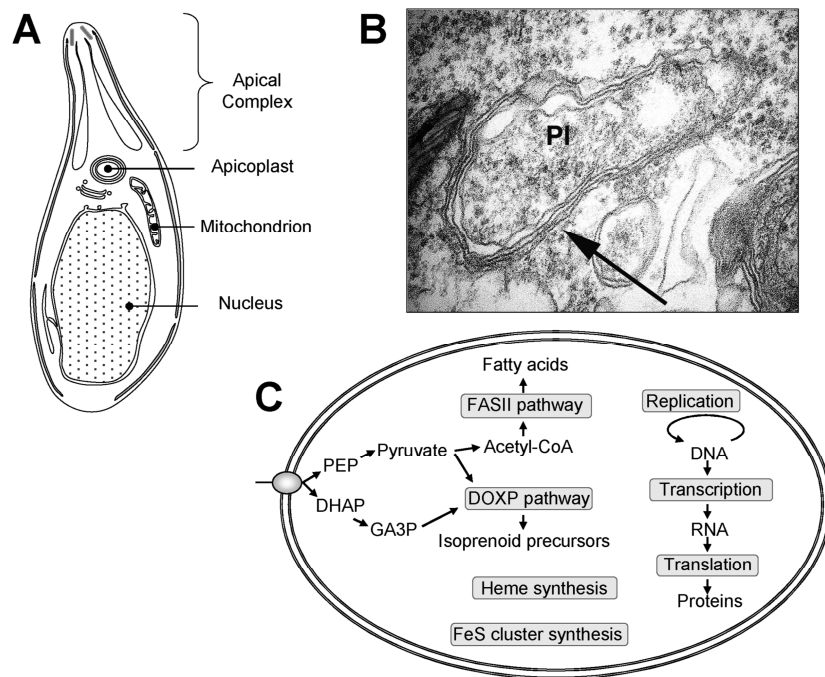


Abbildung 10: Apikoplast von *P. falciparum*.^[109]

(A) Darstellung von *P. falciparum*; (B) Elektronenmikroskopische Aufnahme des Apikoplasten; (C) Übersicht über die biologischen Funktionen des Apikoplasten.

Aufgrund seines prokaryotischen Ursprungs eignet sich der Apikoplast als Ziel für die Therapie mit Antibiotika, die sonst auf den eukaryotischen Parasiten keinen Effekt haben. Die verschiedenen antibiotischen Wirkstoffe können gezielt die *housekeeping*-Funktionen inhibieren.^[110,111] Viele Antibiotika, die den Translations- und Transkriptionsprozess unterbinden, zeigen eine verzögerte therapeutische Wirkung, auch *delayed death effect* genannt.^[112,113] Erstmals beobachtet und beschrieben wurde dieser verzögerte Wirktyp bei *T. gondii*,^[114–117] aber auch bei *P. falciparum* zeigt sich ein identischer Effekt. *P. falciparum*-Parasiten, die mit Tetracyklinen, Clindamycin (**3**) oder Azithromycin behandelt wurden, durchlaufen den erythrozytischen Lebenszyklus ohne sichtbaren Effekt.^[112,118–121] Die dabei gebildeten Merozoiten infizieren neue Erythrozyten, können den folgenden Vermehrungszyklus jedoch nicht vollenden, da die Schizonten nicht aufbrechen und folglich keine neuen Merozoiten in die Blutbahn entlassen werden.^[118] Selbst wenn die Gabe des Antibiotikums vor der neuerlichen Infizierung der Erythrozyten beendet wird, tritt der *delayed death effect* auf.

Da die klinische Wirksamkeit folglich erst nach vier Tagen einsetzt, sind Antibiotika als Monotherapeutika lediglich zur Prophylaxe geeignet. Bei der Therapie einer akuten Malaria werden die Antibiotika in Kombination mit schneller wirksamen Arzneistoffen, oft-

mals Chinin (**1**) oder Artesunat (**12**), verabreicht. Bisher konnten keine Resistenzen gegen die verwendeten Antibiotika festgestellt werden.

Aus der Gruppe der Tetrazykline ist Doxycyclin (**2**) die einzige Substanz, die aktuell in der Malariatherapie eingesetzt wird. In Kombination mit Artesunat (**12**) oder Chinin (**1**) wird es sowohl zur Behandlung der unkomplizierten (perorale Therapie) als auch der komplizierten Malaria (parenterale Therapie) verwendet.^[71]

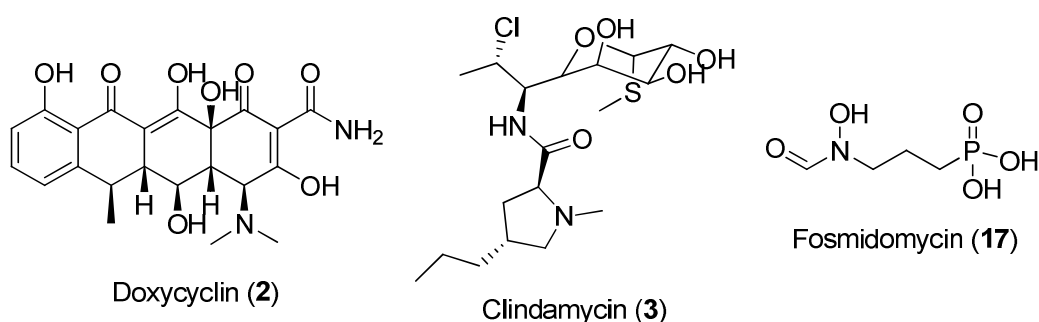


Abbildung 11: Strukturen von Doxycyclin (**2**), Clindamycin (**3**), Fosmidomycin (**17**).

Aufgrund seiner Nebenwirkungen ist Doxycyclin (**2**) nicht für die Behandlung von Kindern unter acht Jahren und Schwangeren geeignet. Obwohl es nicht dafür zugelassen ist, wird Doxycyclin (**2**) zur medikamentösen Prophylaxe verwendet.^[122]

Clindamycin (**3**), ein synthetisches Lincomycinderivat, wird in Kombination mit Chinin (**1**) oder Artesunat (**12**) ebenfalls zur Behandlung der unkomplizierten sowie der komplizierten Malaria verwendet und kann aufgrund seiner guten Verträglichkeit auch Kindern unter acht Jahren sowie Schwangeren verabreicht werden.^[71,123–126] Aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit ist Clindamycin (**3**) jedoch nicht prophylaktisch anwendbar.

Ein natürlich vorkommender Hemmstoff der metabolischen Funktionen des Apikoplasten ist Fosmidomycin (**17**). Dieser wird aus *Streptomyces lavendulae* isoliert und ist ein Inhibitor der Deoxyxylulose-5-phosphat-Reduktoisomerase (DXR). Dabei handelt es sich um ein Schlüsselenzym der Mevalonat-unabhängigen Isoprenoid-Synthese, einem Stoffwechselweg, der nur bei Parasiten vorkommt und sowohl in erythrozytären als auch Leberstadien essenziell ist.^[127] Aufgrund seiner hohen Abbaurate im menschlichen Körper muss Fosmidomycin (**17**) mit einem weiteren Wirkstoff kombiniert werden.^[128] Geeignete Substanzen sind Clindamycin (**3**) und Azithromycin.^[129,130] Fosmidomycin (**17**) und dessen Derivate zeigen im Gegensatz zu den Antibiotika keinen *delayed death effect*.

Eine weitere metabolische Funktion des Apikoplasten ist die Fettsäuresynthese. Dieser Stoffwechselweg spielt lediglich bei den Leberstadien der Parasiten eine entscheidende Rolle. Die Inhibitoren der Fettsäuresynthese zeigen gegen *P. falciparum* ebenfalls keinen verzögerten Wirkmechanismus.

Innerhalb der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Martin Schlitzer ist es gelungen potente Inhibitoren sowohl der Mevalonat-unabhängigen Isoprenoid- als auch der Fettsäuresynthese zu entwickeln. Die synthetisierten Wirkstoffe zeigen durchweg bessere IC₅₀-Werte gegen *P. falciparum* als die bisher bekannten Hemmstoffe und keinen *delayed death effect*. Aufgrund dessen stellen sie vielversprechende Kombinationspartner für die langsamer wirkenden Antibiotika dar.

In Anbetracht der Tatsache, dass bei *P. falciparum*-Stämmen bisher keine Resistenzbildung gegen Antibiotika beobachtet wurde und dass die *housekeeping*-Funktionen des parasitären Apikoplast viele potentielle Angriffspunkte für diese Wirkstoffklasse bieten, stellen sie ein aussichtsreiches und vielversprechendes Ziel für die Entwicklung neuer Wirkstoffe für die Malariatherapie dar. Eines der möglichen Targets ist die Peptiddeformylase, die im folgenden Kapitel im Detail vorgestellt werden soll.

1.2 Die Peptiddeformylase (PDF)

Die Peptiddeformylasen (PDF, EC 3.5.1.88) gehören zur Gruppe der Metalloproteasen und kommen in Prokaryoten sowie in Plastiden und Mitochondrien von Eukaryoten vor.

In Prokaryoten, Mitochondrien und Plastiden dient die veränderte Aminosäure Formylmethionin als Anfangsbaustein bei der Synthese von neuen Proteinen. Bereits 1968 konnte durch J. M. Adams gezeigt werden, dass PDFs die hydrolytische Abspaltung des Formylrestes von Formylmethionin katalysieren.^[131] In vielen Fällen erfolgt bei reifen Proteinen anschließend auch noch die Abspaltung des nicht-formylierten Methionins. Verantwortlich dafür sind die Methioninaminopeptidasen (MAP).^[132,133] Der Reaktionsprozess aus Formiat- und Methioninabspaltung wird als *N-terminal methionine excision* (NME) bezeichnet (Abbildung 12).

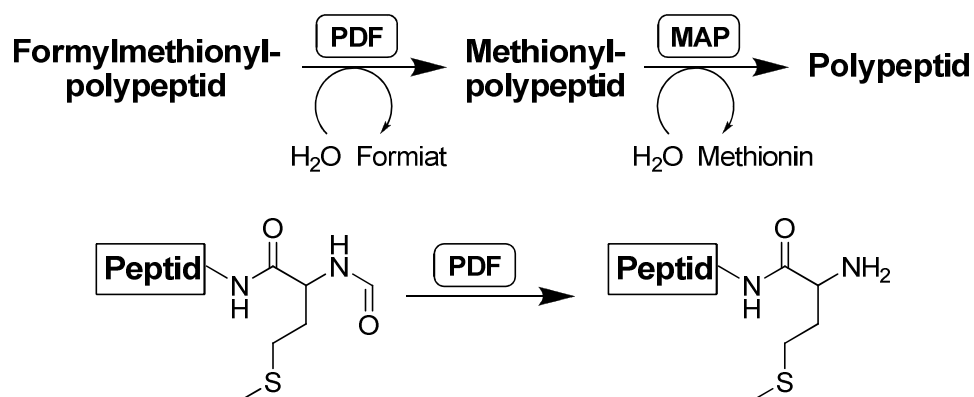


Abbildung 12: NME^[134] und Schema der Formiat- und Methioninabspaltung.

Adams beschrieb 1968 ebenfalls bereits die Instabilität der Enzyme. Diese resultiert aus der Tatsache, dass bei den meisten PDFs ein Eisen(II)-Ion (Fe^{2+} -Ion) im aktiven Zentrum für die katalytische Aktivität verantwortlich ist. Daraus ergibt sich eine hohe Oxidationsempfindlichkeit der Enzyme.^[135,136] Durch den Austausch des Fe^{2+} -Ions gegen Ni^{2+} - oder Co^{2+} -Ionen ist es möglich, die Stabilität deutlich zu erhöhen ohne die katalytische Aktivität einzubüßen,^[135,137,138] wodurch sich dieses Vorgehen für experimentelle Arbeiten mit PDFs anbietet. Ein Zn^{2+} -Ion im aktiven Zentrum hingegen führt zu einem totalen Verlust der Aktivität.^[139]

Klassifizierung und katalytischer Mechanismus der PDFs

Die PDFs werden in drei Typen eingeteilt, die sich u.a. durch ihr Vorkommen, ihre Struktur sowie das katalytisch aktive Metallion unterscheiden. Es gibt PDF1 (A und B), PDF2 und PDF3 (**Tabelle 2**).^[133,140,141]

PDF1Bs finden sich in allen gramnegativen Bakterien sowie in den Plastiden von Pflanzen und Apicomplexa, so auch in den Plasmodien, während die PDF2s in allen grampositiven Bakterien vorkommen. Aufgrund ihres enormen Einflusses auf die prokaryotische Zellviabilität wurde die Familie der PDFs als perfektes Ziel für neue Therapien (antibakteriell und antiparasitär) diskutiert.^[139,142–144] Insbesondere unter der damaligen Annahme, dass PDFs im menschlichen Körper nicht vorkommen bzw. keine entscheidende Rolle spielen, da in eukaryotischen Zellen Proteine, die im Kern kodiert sind, nicht *N*-formyliert sind.^[140,145,146] Neuere Studien haben jedoch gezeigt, dass die PDF1A in den Mitochondrien fast aller Eukaryoten vorkommen, so auch die humane Peptiddeformylase (*HsPDF*),^[146–148] wodurch sich erhebliche Schwierigkeiten bei der Entwicklung neuartiger PDF-Inhibitoren als Antibiotika ergeben. Es hat sich gezeigt, dass der potente PDF-Inhibitor Actinonin nicht nur antibakteriell wirkt, sondern auch die Proliferation menschlicher Zellen hemmt.^[147,149,150] Die strukturellen Unterschiede zwischen den bakteriellen und menschlichen PDFs können der Schlüssel für die erfolgreiche Entwicklung von neuen selektiven antimikrobiellen Wirkstoffen sein, die gegenüber menschlichen Zellen keine Toxizität aufweisen.^[151]

Tabelle 2: PDF-Typen und -Klassen: Vorkommen und biochemische Merkmale.^[141]

Typ	Klasse	Vorkommen	biochem. Merkmale
1	A	Mitochondrien	Zink, stabil
	B	alle gram- und einige gram+ Bakterien, Plastide von Pflanzen und Apicomplexa	Eisen, instabil
2		alle gram+ Bakterien	Eisen, instabil
3		Trypanosomatiden	- ^a

^a PDF-Aktivität nicht untersucht

In **Abbildung 13** ist der vermutete Katalysezyklus der PDFs schematisch dargestellt. Die Nummerierung der Aminosäure bezieht sich dabei auf die PDF von *E. coli*.^[152]

Stufe 1 stellt den Ausgangszustand der PDF dar. Davon ausgehend wird zunächst das Wassermolekül W2 durch ein Formylpeptid verdrängt (Stufe 2). Dabei wird die Car-

bonylgruppe der Formylgruppe durch die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen zu Leu91 und Gln50 soweit polarisiert, dass diese von dem Hydroxidion W1 nukleophil angegriffen werden kann. Innerhalb des so gebildeten Übergangszustandes wird der Carbonylsauerstoff tetraedrisch von dem Metallion, dem Carbonylkohlenstoff, dem Seitenketten-Amid von Gln50 sowie von dem Hauptketten-Amid von Leu91 umgeben. Das Metallion ist fünffach koordiniert. Mithilfe von Glu133 wird anschließend das Proton von W1 auf den Stickstoff des *N*-Terminus von dem formylierten Peptid übertragen (Stufe 3). Durch die positive Ladung am Stickstoff wird der folgende C-N-Bindungsbruch hin zum ternären Enzym-Formiat-Peptid-Komplex deutlich erleichtert (Stufe 4). Die Freisetzung des Peptids führt im nächsten Schritt zu dem entsprechenden aktivierten Enzym-Formiat-Komplex (Stufe 5).

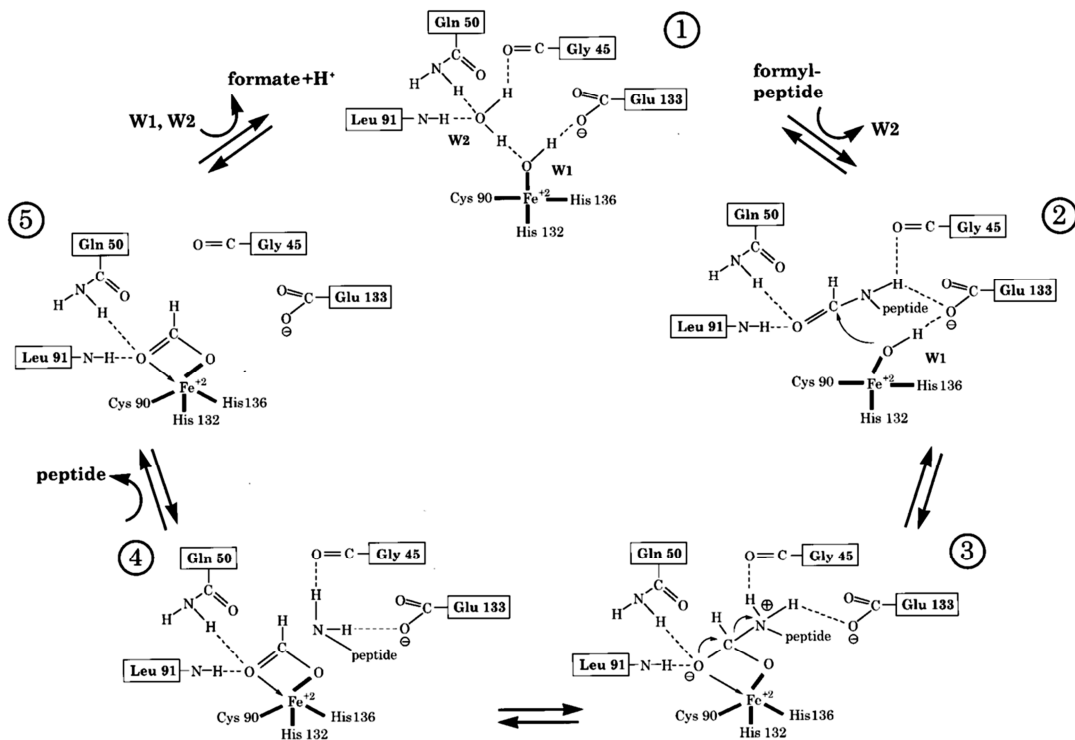


Abbildung 13: Modell des katalytischen Mechanismus der PDFs. ^[152]

Die Nummerierung der Aminosäuren bezieht sich auf die *E. coli*-PDF.

Zur Vervollständigung des Katalysezyklus erfolgt die Aufnahme von zwei Wassermolekülen W1 und W2 unter Abspaltung von Formiat und einem Proton.

Da die Deformylierung für die Bildung neuer Proteine unerlässlich und somit essentiell für die *housekeeping*-Funktionen vom Apikoplasten ist, bietet die Inhibition dieses Katalysezyklus

lysemechanismus eine gute und neuartige Möglichkeit, mit Wirkstoffen gezielt auf die *housekeeping*-Funktionen von *P. falciparum* einzuwirken.

Literaturbekannte Inhibitoren der PDF

Der bekannteste Vertreter der PDF-Inhibitoren ist Actinonin (**18**). Dabei handelt es sich um einen antibakteriell wirkenden Naturstoff, der erstmals 1962 aus dem gram-positiven Actinobacterium *Streptomyces roseopallidus* isoliert wurde.^[153] Im Rahmen weitergehender Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die Fähigkeit zur Unterdrückung des Bakterienwachstums von Actinonin (**18**) auf die reversible Inhibition der PDF-Aktivität zurückgeht.^[134] Diese Fähigkeit ist verbunden mit einer Konformationsänderung des Targets, wodurch sich eine Stabilitätserhöhung des Enzym-Ligand-Komplexes ergibt.^[154,155] Actinonin (**18**) besitzt jedoch nicht nur eine antibakterielle Wirkung sondern hemmt sowohl *in vitro* als auch *in vivo* die Proliferation menschlicher Zellen,^[147,149,150] weshalb es aktuell als potentieller Wirkstoff in der Tumorthherapie ausgetestet wird.^[148] Des Weiteren inhibiert Actinonin (**18**) das Wachstum von *P. falciparum* in Zellkulturen, wenn auch mit einer geringeren Aktivität als das Wachstum von *E. coli*.^[156–158]

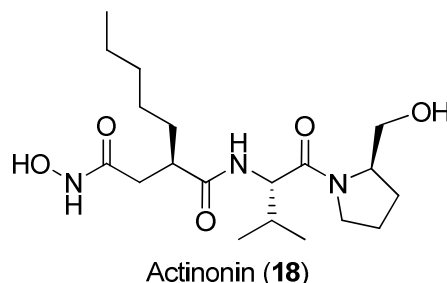


Abbildung 14: Struktur des PDF-Inhibitors Actinonin (**18**).

Actinonin (**18**) besitzt eine peptidische Grundstruktur, wodurch die natürlichen Substrate der PDFs, formylierte Polypeptide, imitiert werden, und stellt den Prototyp für den Großteil der bekannten PDF-Inhibitoren dar. Der Metallanker zum koordinieren des Fe^{2+} -Ions ist eine Hydroxamsäurefunktion. Eine Besonderheit des Actinonins (**18**) ist die endständige Hydroxylgruppe am Prolin, welche eine zusätzliche Wasserstoffbrückenbindung mit der PDF ausbilden kann.

Mittlerweile ist eine Vielzahl von Actinonin-analogen Inhibitoren der PDF bekannt, die sich in unterschiedlichen Phasen der Entwicklung als antibakterielle Substanzen befinden.

Abbildung 15 zeigt eine kleine Auswahl.^[159–163]

Die abgebildeten Inhibitoren **19**, **20** und **21** sowie deren Derivate besitzen jeweils eine pseudopeptidische Grundstruktur sowie ein inverses Hydroxamat als Metallanker. Die Verbindung **22** sowie deren zahlreiche Derivate binden durch eine Hydroxamsäurefunktion an das Fe^{2+} -Ion und besitzen einen Substituenten in α -Position zum Metallanker.

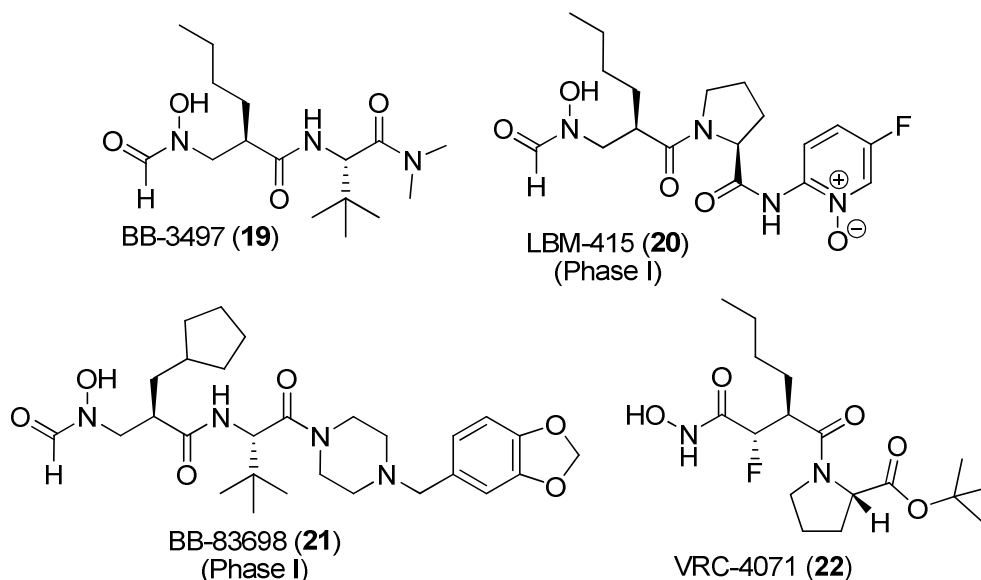


Abbildung 15: Actinonin-analoge Inhibitoren der PDF.

1.2.1 Die Suche nach neuen potentiellen Inhibitoren der PDF

Von besonderem Interesse für die vorliegende Arbeit ist die PDF im Apikoplasten von *P. falciparum* (PfPDF1B).

Durch die Überlagerung von PfPDF-Kristallstrukturen, die einen Liganden enthalten, konnten durch Hillebrecht bzw. Johnson *et al.* mehrere pharmakophore Elemente identifiziert werden (Abbildung 16).^[164,165]

Alle Inhibitoren enthalten demnach:

- eine geeignete funktionelle Gruppe, die als Fe^{2+} -Anker dient (z.B.: Hydroxamat, inverses Hydroxamat),
- eine hydrophobe Gruppe, die die S_1' -Tasche adressiert (z.B.: Butyl, Pentyl, Alkylaryl, Met-Seitenkette),
- einen Wasserstoffbrückenakzeptor (Carbonylgruppe), der eine Wasserstoffbrückenbindung (WBB) zu Ile105 ausbildet,

Etliche potentere PDF-Inhibitoren besitzen außerdem einen zweiten Wasserstoffbrückenakzeptor, der eine WBB zu Gly154 ausbildet.

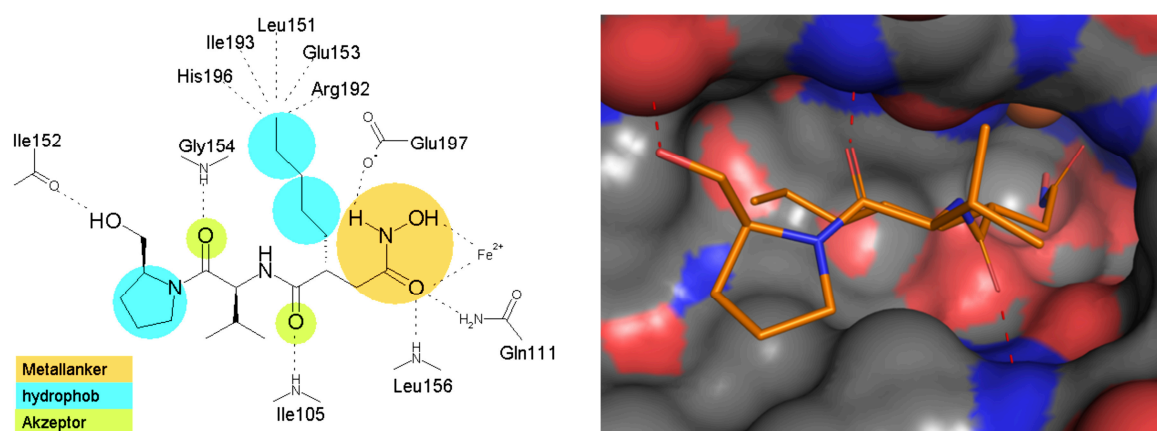
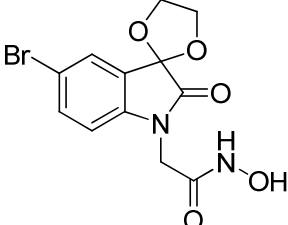
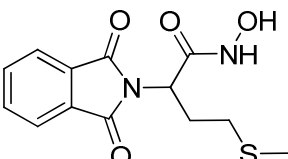
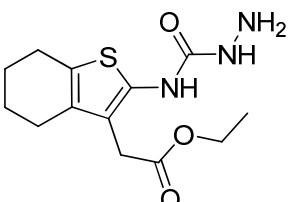
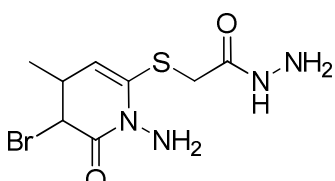
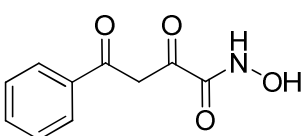
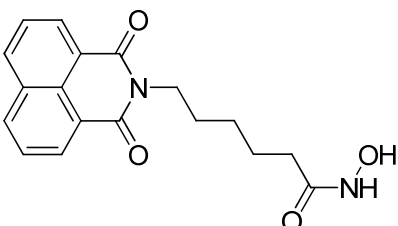
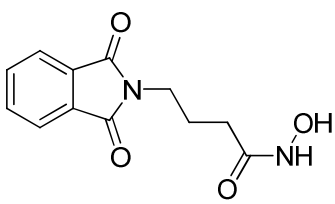
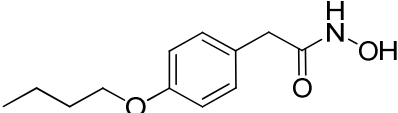


Abbildung 16: Darstellungen der PDF-Actinonin-Interaktionen.^[164]

Im Rahmen seiner Dissertation hat Alexander Hillebrecht anhand eines virtuellen Screenings mehrere potentielle Inhibitoren der PDF vorgeschlagen.^[164] Dazu wurde zunächst das *druglike-subset* der frei verfügbaren ZINC-Datenbank auf Verbindungen mit einem geeigneten Metallanker beschränkt. Dies reduzierte die Molekülanzahl auf 81 498 von ursprünglich 2.07 Millionen (Stand: 02.05.2006). Parallel wurde der *World Drug Index* (WDI) durchsucht, wobei keine vorausgehende Filterung durchgeführt wurde. Die so erhaltenen Verbindungen wurden in einer CATALYST-Datenbank abgelegt und diese anschließend ausgehend vom oben beschriebenen Basispharmakophor für fünf verschiedene Modifikationen durchsucht. Die beste Pharmakophorhypothese konnte die ZINC-Datenbank auf insgesamt 467 Moleküle reduzieren. Diese wurden im Rahmen einer Postprozessierung weiter eingegrenzt. Dabei wurde eine Auswahl aufgrund verschiedener Faktoren getroffen. Diese waren die kommerzielle Verfügbarkeit, die chemische Diversität, ein möglichst hoher FIT-Wert mit dem zugrunde gelegten Modell, eine möglichst niedrige Konformationsenergie und das Vorliegen eines geeigneten Metallankers. Außerdem wurde eine visuelle Inspektion des Pharmakophor-Matching für die erzeugten Dockinglösungen der potentiellen Inhibitoren durchgeführt. Am Ende wurden acht Substanzen ausgewählt, käuflich erworben und anschließend im Zellassay auf ihre biologische Aktivität gegen *P. falciparum* getestet. **Tabelle 3** zeigt zusammenfassend die Substanzen, sowie die zugehörigen IC₅₀- und CC₅₀-Werte.

Tabelle 3: Die getesteten Screeninghits mit Hemmwerten.

	Substanz	IC ₅₀ [μM]		CC ₅₀ [μM]	SI
		<i>P. falciparum</i> 48 h	144 h		
23		>100	0.02	85.7	4284
24		>100	3.96	>170	>43
25		>100	9.23	13.6	1.5
26		>100	7.63	>162	>21
27		>100	11.0	>241	>22
28		>100	0.17	10.1	59.47
29		>100	0.07	>201	>2877
30		>100	1.70	208	122

Bei allen getesteten Substanzen ist deutlich der *delayed death effect* zu erkennen. Nach 48 Stunden ist bei keiner der getesteten Substanzen eine antiplasmodiale Wirkung zu erkennen. Die größte Aktivität gegen *P. falciparum* wird erst nach 144 Stunden erreicht. Damit zeigen die Moleküle einen identischen Wirkungsverlauf wie Actinonin (**18**) (**Tabelle 4**). Die erhaltenen Ergebnisse deuten darauf hin, dass die getesteten Screening-hits hemmend auf die PDF wirken.

Tabelle 4: Zeitliche Veränderung der IC_{50} -Werte von Clindamycin (**18**) und Actinonin (**3**).

	IC_{50} (<i>P. falciparum</i>) [μ M]		
	48 h	96 h	144 h
Clindamycin (3)	2.56	0.055	0.001
Actinonin (18)	7.1	1.03	0.23

Von allen getesteten Substanzen zeigen lediglich die Hydroxamsäuren **23**, **28** und **29** eine zum Teil deutlich höhere antiplasmodiale Aktivität als Actinonin (**18**) (**Abbildung 17**).

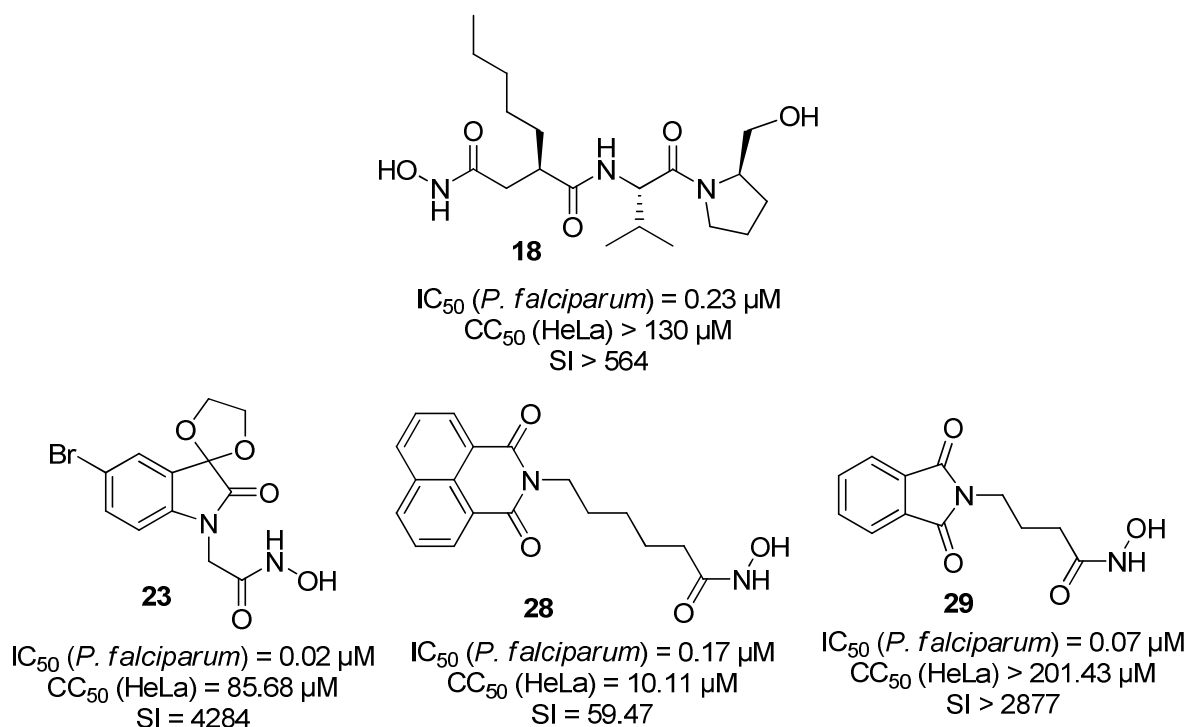


Abbildung 17: Actinonin (**18**) im Vergleich zu den drei Verbindungen **23**, **28** und **29**.

Molekül **23** ist mit einem IC_{50} -Wert von 20 nM die aktivste der getesteten Substanzen. Sie besitzt eine Hydroxamsäurefunktion als Eisenanker sowie ein Bromindol-

Grundgerüst, an welchem sich ein Ethylenketal befindet. Das gesamte Molekül **23** ist sehr rigide, da es lediglich zwei frei drehbare Bindungen besitzt. Das Pharmakophor-Matching sowie die Dockinglösung zeigen, dass das Bromatom das hydrophobe Merkmal der S_1' -Tasche bedient während die WBB-features durch das Carbonylsauerstoffatom am Indolbaustein sowie durch eines der Sauerstoffatome des Heterozyklus adressiert werden.^[164]

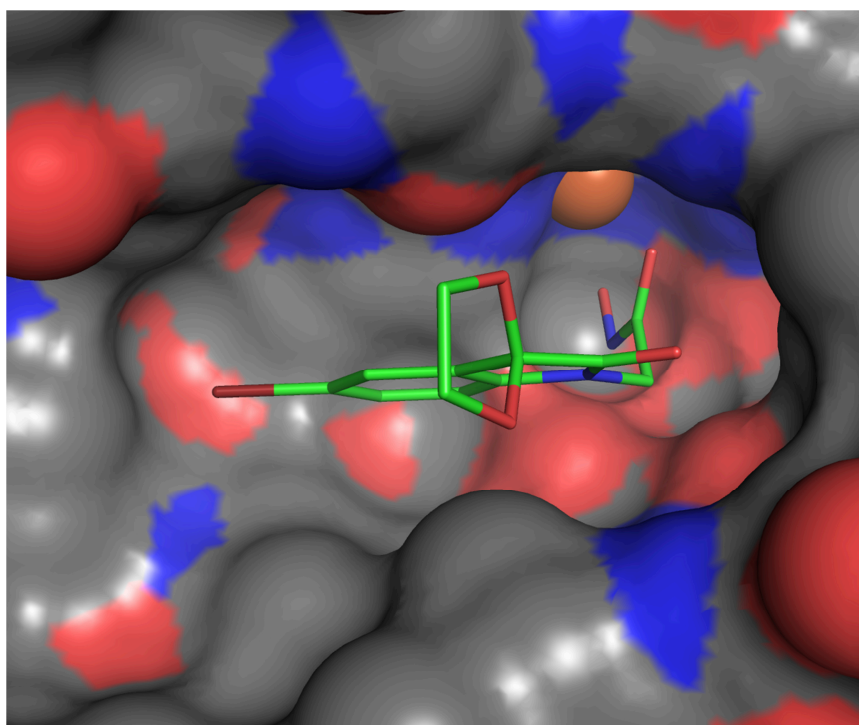


Abbildung 18: Räumliche Darstellung von Molekül 23 in der PDF.

Molekül **28** zeigt mit einem IC_{50} -Wert von 170 nM eine nahezu identische Aktivität wie Actinonin (**18**), besitzt aber eine ausgeprägtere Zytotoxizität. Die Hydroxamsäurefunktion dient erneut als potenter Eisenanker während laut Dockinglösung eines der Imidsauerstoffatome eine WBB zu Gly154 ausbilden kann. Die Pentylkette deckt zum Teil die hydrophoben Merkmale der S_1' -Tasche ab.^[164]

Die Hydroxamsäure **28** ist unter dem Namen „Scriptaid“ als potenter HDAC-Inhibitor bekannt.^[166] Histondeacetylasen (HDACs) katalysieren die Deacetylierung von Proteinen, insbesondere von Histonen.^[167] Die Hemmung von HDACs beeinflusst die Transkription einiger Gene, die an der Kontrolle der Zellproliferation beteiligt sind, und induziert somit die Differenzierung bzw. die Apoptose von Tumorzellen.^[168–172] Im aktiven Zentrum besitzen HDACs ein Zn^{2+} -Ion,^[173] woran die vorliegende Hydroxamsäurefunktion von Scriptaid (**28**) binden kann. Demnach kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Ver-

bindung **28** neben der Hemmung der PDF auch einen Wirkmechanismus unter Beeinflussung der HDACs besitzt, was bei der Beurteilung der beobachteten *in vitro*-Aktivität gegen *P. falciparum* berücksichtigt werden muss. Von Strobl *et al.* konnte in *in vitro*-Kulturen gezeigt werden, dass Scriptaid (**28**) und weitere HDAC-Inhibitoren das Wachstum von *T. gondii*, einem weiteren Vertreter der Apicomplexa, hemmen.^[174] Allerdings entfalten die HDAC-Inhibitoren ihre Wirkung im Gegensatz zu den PDF-Inhibitoren sehr schnell. Scriptaid (**28**) zeigt allerdings nach 48 Stunden keine sichtbare *in vitro*-Aktivität gegen *P. falciparum*, wodurch angenommen werden kann, dass die beobachtete Wirksamkeit aus der Hemmung der PDF resultiert.

Das Molekül **29** ist mit einem IC_{50} -Wert von 70 nM deutlich wirksamer als Actinonin (**18**). Die Dockinglösung zeigt, dass eine WBB zur NH-Gruppe von Ile105 ausgebildet werden kann, die S_1 '-Tasche allerdings unbesetzt verbleibt (**Abbildung 19**).^[164]

Wie Henning Hruby in seiner Dissertation zeigen konnte, fungiert der Wirkstoff **29** ebenfalls als HDAC-Inhibitor ($IC_{50} = 18.82 \mu M$).^[175]

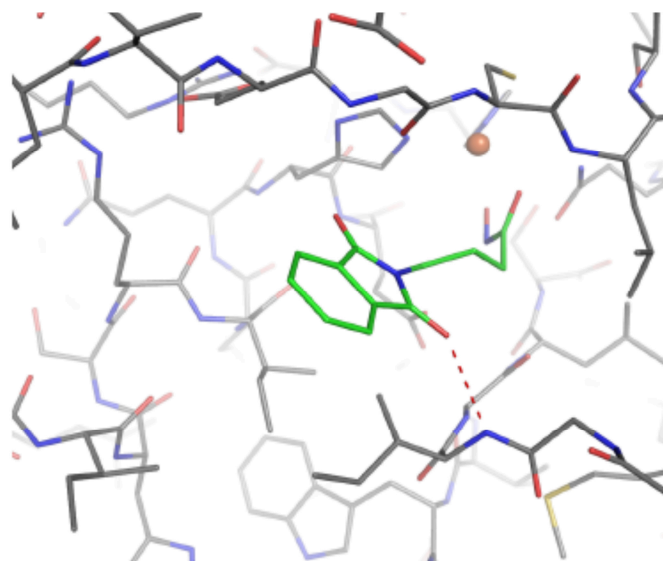


Abbildung 19: Räumliche Darstellung von Molekül 29 in der PDF.

Analog zu Scriptaid (**28**) entfaltet die Hydroxamsäure **29** ihre Wirksamkeit erst nach 144 Stunden, weshalb angenommen werden kann, dass die Hemmung der HDAC keinen entscheidenden Beitrag zur antiplasmodialen Wirksamkeit leistet.

2 Aufgabenstellung

Im Fokus der vorliegenden Arbeit stehen die drei gegen *P. falciparum* wirksamen Verbindungen **23**, **28** und **29** (Abbildung 20). Diese wurden, neben anderen Substanzen, im Rahmen der Dissertation von Alexander Hillebrecht durch virtuelles Screening als potentielle Inhibitoren der Peptiddeformylase (PDF) ermittelt, käuflich erworben und auf ihre biologische Aktivität getestet.^[164]

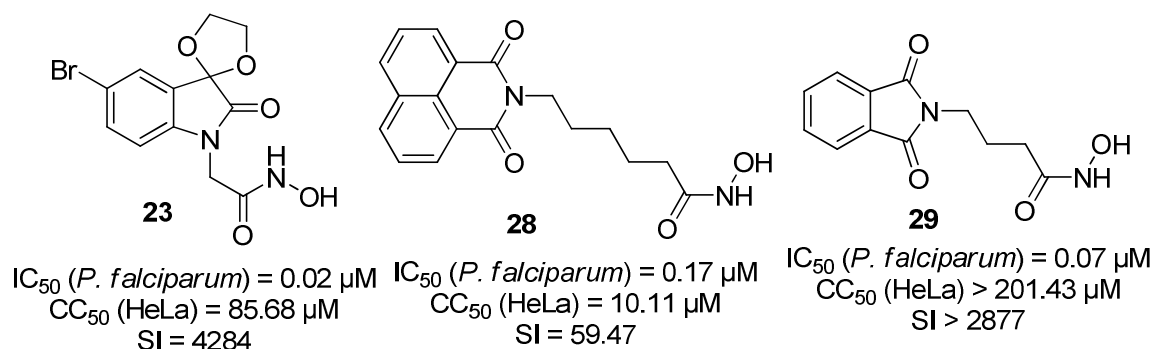


Abbildung 20: Die Wirkstoffe **23**, **28** und **29** mit ausgewählten Testergebnissen.

Basierend auf den gefundenen Wirkstoffen **23**, **28** und **29** sollen im Rahmen dieser Arbeit neue Verbindungen synthetisiert und Struktur-Wirkungs-Beziehungen abgeleitet werden. In diesem Zusammenhang soll zum einen untersucht werden, welchen Einfluss die Hydroxamsäurefunktion auf die antiplasmodiale Wirksamkeit hat. Dazu wird diese gegen einen anderen potentiellen Metallanker (Carbonsäure, Methylester und Hydrazid) ausgetauscht und die entsprechenden Derivate auf ihre biologische Aktivität getestet. Zum anderen wird untersucht, wie sich die Verlängerung bzw. die Verkürzung der Alkylketten auf die Wirksamkeit und Selektivität auswirkt. Des Weiteren soll durch die Variation bzw. Einführung von Substituenten an die aromatischen Ringsysteme der Verbindungen **23**, **28** und **29** Erkenntnisse darüber gewonnen werden, wie sich die antiplasmodiale Wirkung der Verbindungen in Abhängigkeit von elektronischen und sterischen Faktoren verändert.

Um für weitere Untersuchungen die erforderlichen Wirkstoffmengen unabhängig von kommerziellen Anbietern vorrätig zu haben, soll zusätzlich für die drei Wirkstoffe **23**, **28** und **29** eine effektive Synthese ausgearbeitet werden.

3 *Ergebnisse und Diskussion*

Im folgenden Kapitel werden die im Rahmen der Arbeit erhaltenen Ergebnisse dargelegt und diskutiert. Dabei werden zum einen die gewählten und optimierten Syntheserouten für die drei Substanzen **23**, **28** und **29** sowie deren Derivate erklärt. Zum anderen werden ausgewählte, synthetisierte Verbindungen vorgestellt und in Bezug auf ihre Wirksamkeit gegen *P. falciparum* mit den Wirkstoffen **23**, **28** und **29** verglichen und bewertet.

Die Substanzen wurden neben ihrer Aktivität gegen den multiresistenten Dd2-Stamm von *P. falciparum* sowie ihrer zytotoxischen Wirkung auf HeLa-Zellen noch auf eine mögliche Wachstumsinhibition von Bakterien (*B. sub* PY79 wt (grampositiv), *E. coli* AS19 (gramnegativ)) getestet. Um bei Bakterien eine Resistenzentwicklung gegen den potentiellen Wirkstoff entgegenzuwirken, ist es von entscheidender Bedeutung, dass die untersuchten Substanzen eine hohe Selektivität aufweisen. Diese ist gegeben, wenn die getesteten Verbindungen eine hemmende Wirkung auf das Wachstum von *P. falciparum* zeigen aber keine bzw. lediglich eine geringe auf das Wachstum der beiden Bakterienarten.

Im Rahmen der Arbeit war es nicht möglich, die synthetisierten Substanzen gezielt auf ihre Wirkung auf PfPDF zu testen. Bisher ist es leider noch nicht gelungen einen Enzymassay gegebenenfalls in einer entsprechenden Kooperation aufzubauen. Aufgrund des zweiwertigen Eisenions sind PfPDFs sehr instabil und schwer zu handhaben. Deshalb gibt es weltweit nur wenige Gruppen, die mit den Enzymen arbeiten.

Aufgrund der Menge an Substanzen und auch der Vielzahl der Testungen, ist es im Rahmen dieses Kapitels nicht möglich auf jedes einzelne Ergebnis einzugehen. Deshalb sei an dieser Stelle auf den Anhang verwiesen. Dort finden sich in **Tabelle 21** eine Übersicht aller synthetisierten und getesteten Substanzen sowie deren Testergebnisse.

Eine Erklärung zu den dort angegebenen Werten für die Aktivität gegen *P. falciparum*: Für alle Substanzen wurde zunächst in einem Vorversuch die Wachstumsinhibition bei zwei unterschiedlichen Wirkstoffkonzentrationen (1 μ M und 10 μ M) nach 144 Stunden gemessen. IC₅₀-Werte wurden anschließend ausschließlich für jene Substanzen bestimmt, die bei den Vorversuchen eine ausreichende Inhibition zeigten. Für alle wenig bis gar nicht aktiven Verbindungen wurde auf eine IC₅₀-Bestimmung verzichtet.

3.1 Der Wirkstoff 23 und die Indolderivate

Im Mittelpunkt dieses Abschnitts steht die Strukturvariation der Hydroxamsäure **23**. Diese ist mit einem IC_{50} -Wert von $0.02 \mu M$ die aktivste Substanz, all jener von Alexander Hillebrecht durch virtuelles Screening gefundenen potentiellen Inhibitoren der Peptiddeformylasen (PDF).^[164] Mit einer Zytotoxizität von $85.68 \mu M$ hat die Verbindung einen ausgezeichneten Selektivitätsindex von 4284 (**Abbildung 21**). Bei Inhibitionsversuchen mit *E. coli*-PDF1B konnte ein IC_{50} -Wert von 60 nM bestimmt werden.^[164]

Die Modifikationen erfolgten an vier Stellen des Grundgerüsts. Als erstes wurde die Hydroxamsäurefunktion gegen eine Carbonsäure-, eine Methylester- sowie eine Hydrazidfunktion ausgetauscht. Diese vier Varianten wurden weiterhin für verschiedene Indolderivate synthetisiert, welche sich wiederum durch ihr Substitutionsmuster sowie die Alkylkettenlänge unterscheiden.

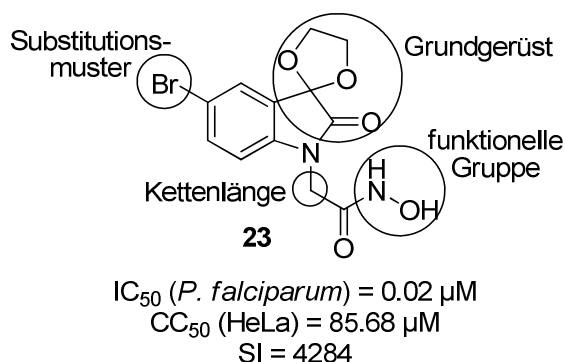


Abbildung 21: Wirkstoff **23**. Eingezeichnet sind die Stellen für die Modifikationen.

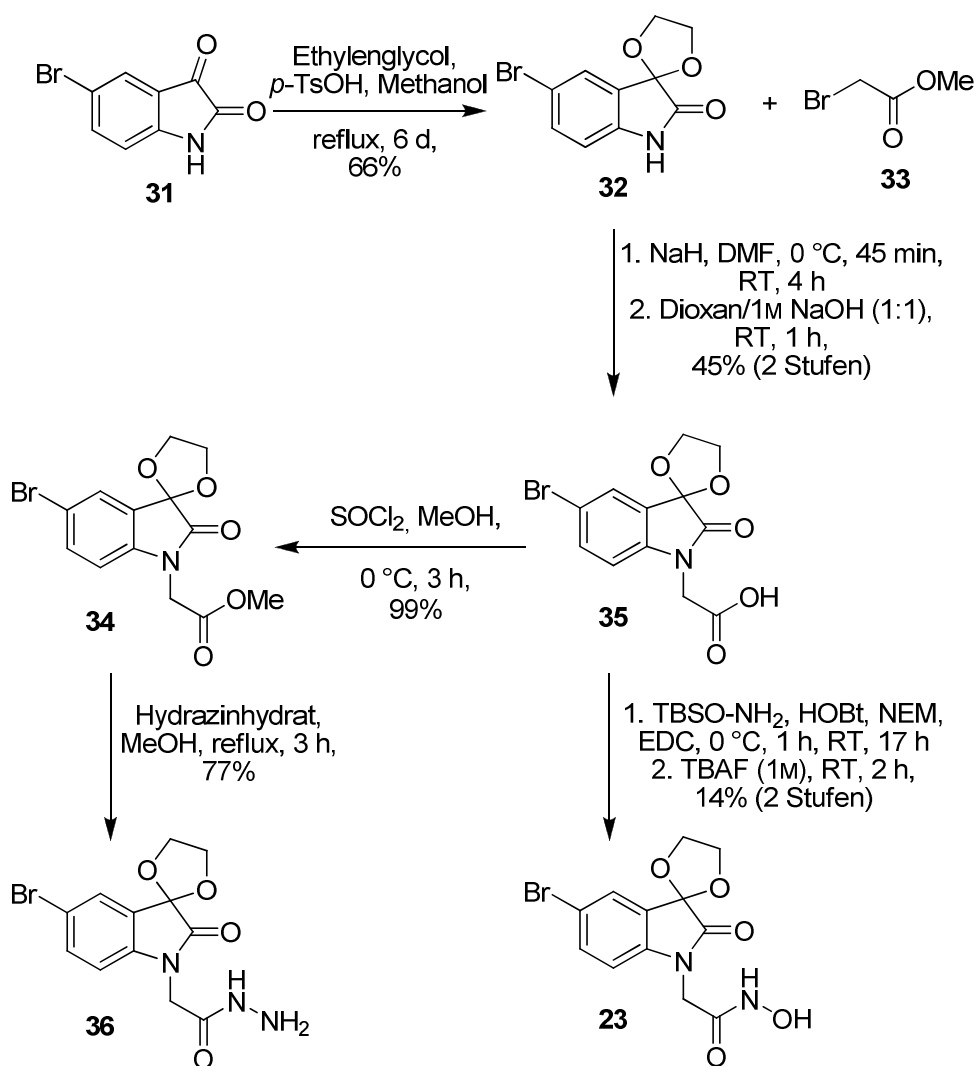
Im Folgenden werden sowohl die Synthesewege als auch einige ausgewählte Beispiele aller synthetisierten Derivate vorgestellt und deren Aktivität gegen *P. falciparum* sowie deren Zytotoxizität mit den Werten der Substanz **23** verglichen.

3.1.1 Der Wirkstoff 23 und seine Derivate

Zu Beginn der Arbeit wurde die Synthese der Verbindung **23** erarbeitet und optimiert. Parallel sollte untersucht werden, ob die Hydroxamsäurefunktion für die *in vitro*-Aktivität gegen *P. falciparum* essenziell ist. Aus dem Grund wurde die funktionelle Gruppe variiert und die erhaltenen Derivate auf ihre biologische Aktivität getestet.

Die Synthese

Die Darstellung der Verbindung **23** erfolgte ausgehend von 5-Bromisatin (**31**) über zwei Zwischenstufen (**Schema 1**). Zunächst wurde die Carbonylfunktion in der 3-Position in ein Ethylenketal überführt. Dies geschah nach Ciceri *et al.*^[176] durch die Umsetzung von 5-Bromisatin (**31**) mit Ethylenglycol (1,2-Ethandiol) unter Verwendung von 1.0 eq *p*-Methylbenzensulfonsäure (*p*-TsOH) als Säure und Toluol als Lösungsmittel. Bei Raumtemperatur (RT) konnte auch nach 2 Tagen per DC-Kontrolle keine Umsetzung festgestellt werden. Erst das Refluxieren am Wasserabscheider ließ die Umsatzrate steigen. Ein vollständiger Umsatz wurde nach einer Reaktionszeit von 6 Tagen erzielt. Nach der Reinigung des Rohprodukts per Säulenchromatographie konnte das Acetal **32** mit einer 66%igen Ausbeute erhalten werden.



Schema 1: Synthese der Verbindungen **23**, **34**, **35** und **36**.

Im zweiten Schritt erfolgte die Alkylierung des Stickstoffatoms nach Petit *et al.*^[177] Unter Verwendung von Natriumhydrid (NaH) wurde bei 0 °C und unter Argon-Atmosphäre zunächst der Stickstoff deprotoniert und anschließend *in situ* durch Zugabe von Bromethansäuremethylester (**33**) alkyliert.

Der Ester **33** wurde verwendet, um eventuelle Nebenreaktionen durch eine freie Carbonsäure zu vermeiden. Außerdem sollte der entstehende Methylester **34** sowohl als Zwischenstufe für die Hydrazid-Darstellung dienen als auch auf seine Wirksamkeit gegen *P. falciparum* getestet werden. Allerdings konnte der Methylester **34** nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Aufreinigung nicht in einer ausreichenden Reinheit erhalten werden. Aus diesem Grund wurde dieser verseift und die daraus resultierende Carbonsäure **35** unter Verwendung von Thionylchlorid und Methanol mit einem nahezu quantitativen Umsatz erneut verestert. Das Hydrazidderivat **36** wurde durch die Umsetzung des Esters **34** mit Hydrazinhydrat erhalten.

Die Carbonsäure **35** bildete die Vorstufe für den Wirkstoff **23**. Die Einführung der Hydroxamsäurefunktion erfolgte als Peptidkupplung nach Petit *et al.*^[177] unter Verwendung von *O*-*tert*-Butyldimethylsilylhydroxylamin (TBSO-NH₂), *N*-Ethylmorpholin (NEM), Hydroxybenzotriazol (HOBt), und *N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimid Hydrochlorid (EDC·HCl).

Diese Kupplung stellt heute eine der gängigsten Methoden zur Erzeugung von Amid- und Oligopeptiden dar, und das nicht mehr nur in der Peptidchemie. Der Mechanismus verläuft hierbei analog der Steglich-Veresterung,^[178] die ihrerseits eine Abwandlung der bekannten Methoden zur Amid-Bildung nach Sheehan *et al.*^[179] sowie König und Geiger^[180] darstellt. Dabei bewirkt ein Carbodiimid, hier das EDC, die vollständige *in situ*-Aktivierung der Carbonsäure während ein starkes Nucleophil, hier das HOBt, als Katalysator dient.

Die anschließende TBS-Abspaltung erfolgte direkt im Reaktionsgemisch ohne vorherige Aufarbeitung und lieferte die Hydroxamsäure **23** mit einer 14%igen Ausbeute über zwei Stufen. Die mäßige Ausbeute resultiert aus der erschwerten Aufreinigung aufgrund der Hydroxamsäurefunktion. Durch die hohe Affinität dieser funktionellen Gruppe zu Eisen wurde auf eine säulenchromatographische Aufreinigung verzichtet, da im Kieselgel enthaltenes Eisen gebunden und somit die Wirksamkeit der Verbindung **23** bei den biologischen Testungen herabgesetzt worden wäre. Andererseits führten die hohen Temperaturen bei der Umkristallisation zu einem Zerfall der Substanz. Deshalb blieb als Reinigungsmethode lediglich die Möglichkeit der Ausfällung aus einem Lösungsmittelgemisch (Ace-

ton/Cyclohexan, 3:7 V/V). Zugunsten der Reinheit wurde auf eine vollständige Ausfällung des Produkts **23** verzichtet.

Die Ergebnisse

Die drei synthetisierten Derivate der Verbindung **23** wurden hinsichtlich ihrer biologischen Aktivität untersucht. Von besonderem Interesse waren dabei die *in vitro*-Aktivität am multiresistenten *P. falciparum* Dd2-Stamm sowie die Zytotoxizität dieser Substanzen. Die synthetisierten Derivate, deren IC₅₀- und CC₅₀-Werte und die entsprechenden Selektivitätsindizes sind in **Abbildung 22** zusammengefasst.

Ausgangspunkt der Derivatisierung ist die Hydroxamsäure **23** mit einem IC₅₀-Wert von 0.02 µM. Sowohl das Esterderivat **34** als auch die entsprechende Carbonsäure **35** weisen einen deutlich schlechteren IC₅₀-Wert auf im Vergleich zu der Substanz **23** (**35**: IC₅₀ = 1.45 µM; **34**: IC₅₀ = 1.67 µM). Dabei fällt jedoch auf, dass die antiplasmodiale Aktivität sowie die Zytotoxizität beider Derivate in einer ähnlich Größenordnung liegen (**35**: CC₅₀ = >152.38 µM; **34**: CC₅₀ = >146.14 µM). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die vorhandene Wirksamkeit gegen *P. falciparum* auf einer gemeinsamen aktiven Funktion beruht. Im vorliegenden Fall ist zu vermuten, dass es sich bei dem Ester **34** um ein Prodrug handelt und die biologisch aktive Form dieser Verbindung das Carboxylat **35** ist, welches unter den Testbedingungen gebildet werden kann.

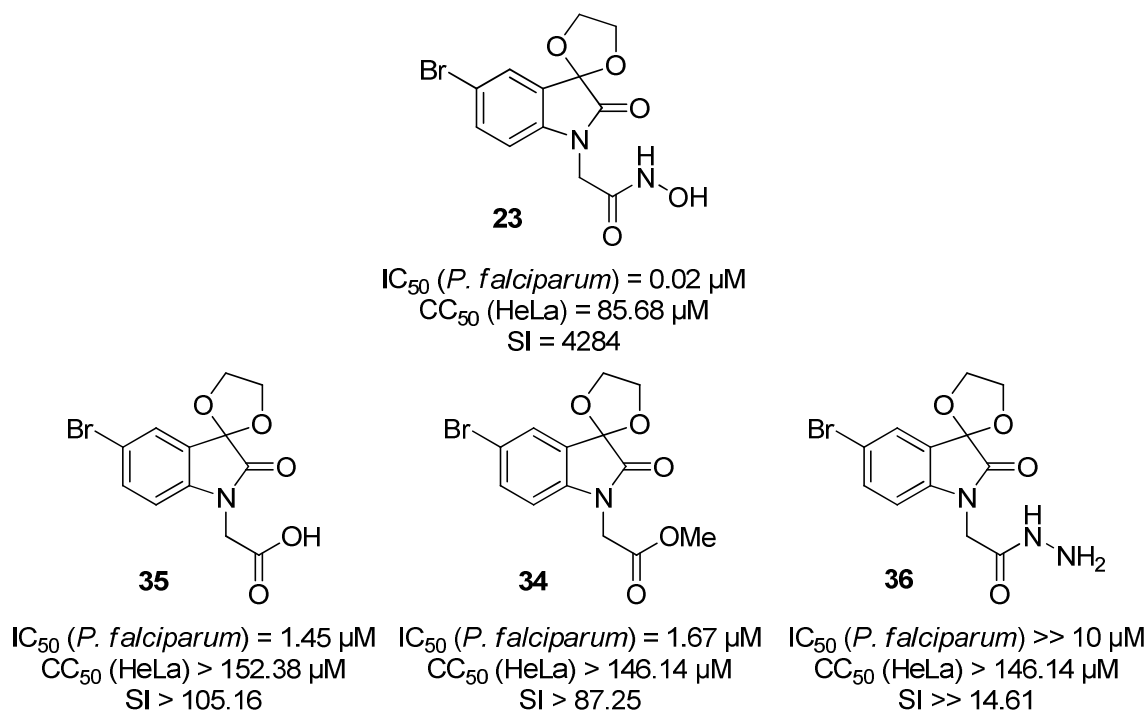


Abbildung 22: Veränderung der Wirksamkeit in Abhängigkeit von der funkt. Gruppe.

Für das Hydrazidderivat **36** wurde kein IC₅₀-Wert bestimmt, da die Verbindung bei dem Vorversuch mit zwei unterschiedlichen Konzentrationen (1 µM und 10 µM) keine nennenswerte Inhibition des Parasitenwachstums zeigte (**Tabelle 5**).

Keines der drei untersuchten Derivate besitzt ausgeprägte zytotoxische Eigenschaften, dieses wird anhand der CC₅₀-Werte, die alle im dreistelligen mikromolaren Bereich liegen, belegt. Außerdem haben alle drei Derivate keinen inhibitorischen Einfluss auf das Wachstum von gram+ und gram- Bakterien.

Tabelle 5: Weitere Testergebnisse für die Verbindungen 23, 34, 35 und 36.

Substanz	Wachstumsinhibition		Wachstumsinhibition	
	<i>P. falciparum</i> 144 h [%]		Hemmhof Ø [cm]	
	1 µM	10 µM	<i>E. coli</i> AS19	<i>B. sub</i> PY79
23	78.2	99.1	2.00	3.00
34	32.8	87.3	0.00	0.20
35	35.5	89.1	0.00	0.20
36	1.9	15.3	0.00	0.20

Die vorliegenden Daten zeigen, dass die Anwesenheit der Hydroxamsäurefunktion für die *in vitro*-Aktivität gegen *P. falciparum* essenziell ist. Der Austausch gegen eine andere funktionelle Gruppe führt zu einer drastischen Reduzierung der antiplasmodialen Wirkung. Die Erkenntnis stützt die Ausgangsthese, dass die Wirksamkeit des Wirkstoffs **23** gegen *P. falciparum* aus der Inhibition der Peptiddeformylase resultiert, da die Hydroxamsäurefunktion einen sehr potenten Metallanker darstellt. Die Carbonsäure **35** sowie der Methylester **34** bzw. das Carboxylat dieser Verbindungen sind hingegen nicht in der Lage, ähnlich stark an das Eisenion zu binden, wodurch die verminderte Wirksamkeit erklärt werden könnte. Des Weiteren könnten die unter Umständen gebildeten Carboxylatderivate durch die hohe Polarität der funktionellen Gruppe und die somit geringe Membrangängigkeit nur schwer bis zum Wirkungsort vordringen, was ebenfalls negative Auswirkungen auf die antiplasmodiale Aktivität hätte. Die Annahme aus der Dissertation von Alexander Hillebrecht, dass die Hydrazidfunktion unter Umständen als potentieller Fe²⁺-Anker in Betracht gezogen werden kann,^[164] konnte durch die erhaltenen Testergebnisse für das Hydrazidderivat **36** nicht bestätigt werden.

Aufgrund dieser Erkenntnisse wurde im weiteren Verlauf die Hydroxamsäurefunktion als funktionelle Gruppe beibehalten und die Notwendigkeit der Anwesenheit der Ethylenke-

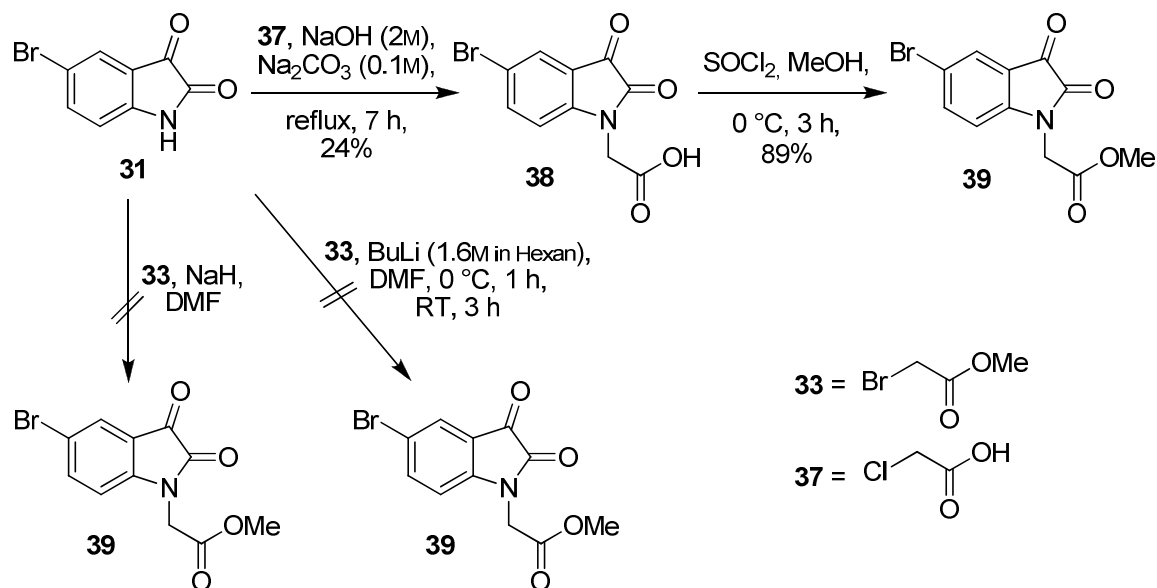
talstruktur bzw. der Carbonylfunktion sowie der Einfluss unterschiedlicher Substituenten und der Länge der Alkylkette auf die antiplasmodiale Wirkung untersucht.

3.1.2 5-Bromisatinderivate

Zunächst sollte geprüft werden, ob die Anwesenheit des Ethylenketalstrukturelements für die *in vitro*-Aktivität gegen *P. falciparum* essenziell ist. Dazu sollte die entsprechende Hydroxamsäure synthetisiert und auf ihre biologische Aktivität getestet werden.

Die Synthese

Wurde versucht, das 5-Bromisatin (**31**) ohne vorherige Bildung des Ethylenketals am Stickstoff mit Bromethansäuremethylester (**33**) zu alkylieren, versagte die oben beschriebene Methode. Bei der Verwendung von NaH unter den bewährten Bedingungen konnte kein Umsatz beobachtet werden. Auch die Verlängerung der Reaktionszeit, die Erhöhung der Menge an eingesetztem NaH sowie der Einsatz von BuLi brachte keine Verbesserung (Tabelle 6).



Schema 2: Synthese der Verbindungen **38** und **39**.

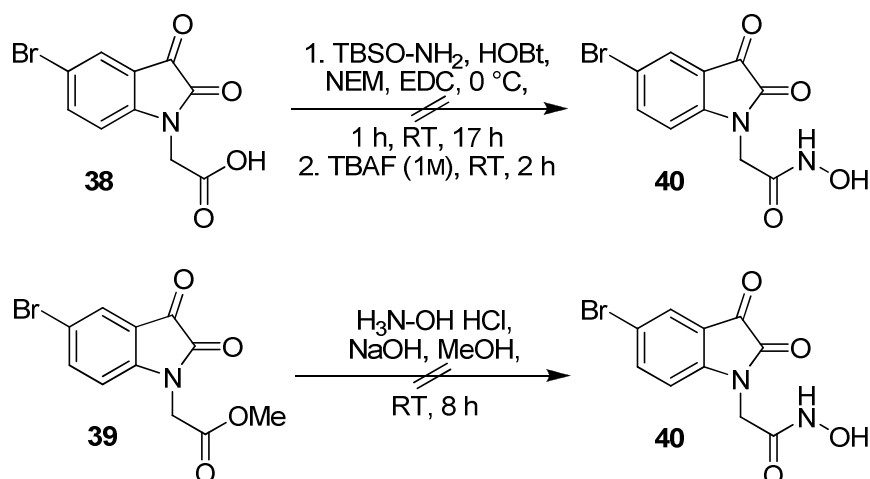
Aus diesem Grund wurde eine neue Methode nach Langenbeck versucht.^[181] Dabei wurde 5-Bromisatin (**31**) in einer 2M NaOH-Lösung gelöst, mit Chlorethansäure (**37**) in einer 0.1M Na₂CO₃-Lösung versetzt und 7 h refluxiert. Nach der Aufarbeitung und Reinigung

konnte die Carbonsäure **38** mit einer 24%igen Ausbeute erhalten werden (Schema 2). Die anschließende Veresterung mit SOCl_2 und MeOH lieferte den Methylester **39** mit einer guten Ausbeute (89%).

Tabelle 6: Ergebnisse der *N*-Alkylierung unter verschiedenen Reaktionsbedingungen.

Bedingungen	Ausbeuten [%]
1.5 eq NaH, 1.3 eq 03 , DMF 0 °C → RT, 4 h	-
1.5 eq NaH, 1.3 eq 03 , DMF 0 °C → RT, 24 h	-
3.0 eq NaH, 1.5 eq 03 , DMF 0 °C → RT, 4 h	-
2.0 eq BuLi (1.6M in Hexan), 1.5 eq 03 , DMF, 0 °C → RT, 4 h	-
NaOH (2M), 1.5 eq 04 , Na_2CO_3 (0.1M) reflux, 7 h	24

Das nächste Problem ergab sich bei dem Versuch, die entsprechende Hydroxamsäure **40** darzustellen. Auch hier versagte die im vorherigen Abschnitt beschriebene Methode der Peptidkupplung unter Verwendung von TBSO-NH₂, HOBT, NEM und EDC.



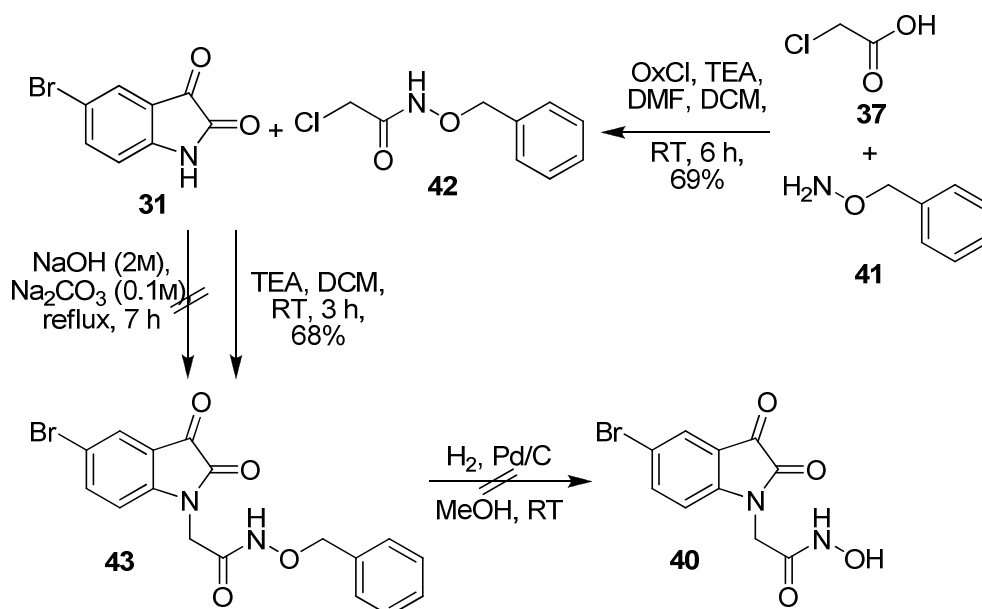
Schema 3: Versuche der Hydroxamsäure-Darstellung aus den Verbindungen **38** und **39**.

Der Versuch, die Hydroxamsäure ausgehend vom Methylester **39** darzustellen, erfolgte nach einer Vorschrift von Shatzmiller.^[182] Dabei wurde der Ester **39** mit Hydroxylamin

Hydrochlorid und NaOH in MeOH umgesetzt. Nach 8 h bei RT konnte per DC-Kontrolle eine Umsetzung festgestellt allerdings nach der Aufarbeitung nicht das gewünschte Produkt erhalten werden (**Schema 3**).

In einem weiteren Ansatz wurde versucht, die Hydroxamsäure **40** über eine zweistufige Synthese zu erhalten (**Schema 4**).

Dafür wurde Chlorethansäure (**37**) zunächst mit *O*-Benzylhydroxylamin (**41**) zur entsprechenden geschützten Hydroxamsäure **42** umgesetzt. Dies geschah über die Aktivierung der Carbonsäure **37** als Carbonsäurechlorid mittels Oxalylchlorid (OxCl) und direkter Umsetzung mit dem Hydroxylamin **41**. Nach 5 h bei RT, Aufarbeitung und Reinigung wurde das gewünschte Produkt **41** mit einer 69%igen Ausbeute erhalten. Dieses wurde anschließend mit 5-Bromisatin (**31**) weiter umgesetzt.



Schema 4: Versuch der Hydroxamsäure-Darstellung.

Dabei zeigte sich, dass die oben beschriebene Methode zur Darstellung der Carbonsäure **38** mittels 2M NaOH- und 0.1M Na₂CO₃-Lösung hier nicht funktioniert. Alternativ wurde eine Lösung von 5-Bromisatin (**31**) und Triethylamin (TEA) in DCM mit der Verbindung **42** versetzt und 3 h bei RT gerührt. Nach der Aufarbeitung und Reinigung wurde das Produkt **43** mit einer Ausbeute von 68% erhalten. Die Benzylschutzgruppe sollte anschließend hydrogenolytisch abgespalten werden. Unter den gewählten Reaktionsbedingungen (RT, 1 atm) und bei der Verwendung von Palladium auf Aktivkohle als Katalysa-

tor wurde nicht die gewünschte Hydroxamsäure **40** erhalten sondern lediglich Zersetzungsprodukte.

Da zu diesem Zeitpunkt bereits die Testergebnisse der Carbonsäure **38** und des Methylesters **39** vorlagen, wurde auf weitere Versuche verzichtet, die Hydroxamsäure **40** zu synthetisieren.

Die Ergebnisse

Während noch an der Synthese der Hydroxamsäure **40** gearbeitet wurde, wurden die beiden bereits synthetisierten Derivate **38** und **39** auf ihre biologische Aktivität getestet. Die erhaltenen Ergebnisse sind in **Abbildung 23** und **Tabelle 7** zusammengefasst und den entsprechenden acetaltragenden Verbindungen **35** und **34** gegenüber gestellt.

Die beiden Derivate **38** und **39** zeigten in den Vorversuchen auf ihre *in vitro*-Aktivität am multiresistenten *P. falciparum* Dd2-Stamm bei Konzentrationen von 1 μM und 10 μM keine Wachstumsinhibition. Aus diesem Grund wurde auf die Bestimmung des IC_{50} -Wertes verzichtet. Der Vergleich mit der entsprechenden Carbonsäure **35** und dem Ester **34** zeigt außerdem eine Zunahme der Zytotoxizität sowie eine gesteigerte Wachstumsinhibition gegen die getesteten Bakterien (**Tabelle 7**).

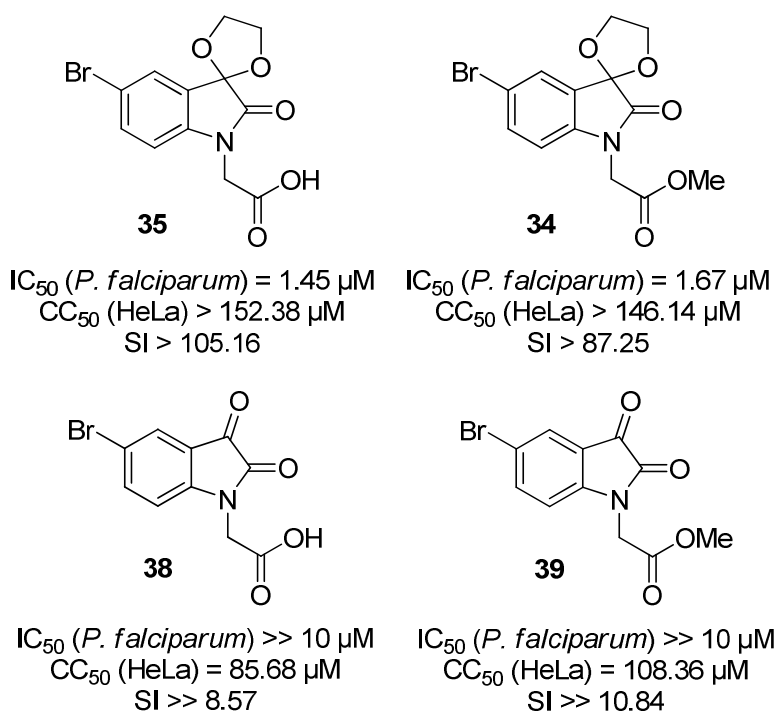


Abbildung 23: Strukturen mit Testergebnissen.

Wie bereits im vorherigen Abschnitt gezeigt, besitzen sowohl die Carbonsäure **35** als auch der Methylester **34** eine deutlich schlechtere antiplasmodiale Wirkung als die korrespondierende Hydroxamsäure **23**. Da die beiden Derivate **35** und **34** aber wiederum deutlich wirksamer sind als ihre acetalfreien Analoga **38** und **39**, kann ausgeschlossen werden, dass die acetalfreie Hydroxamsäure **40** aktiver gegen *P. falciparum* sein wird als der Wirkstoff **23**. Aus diesem Grund wurden die Versuche zur Synthese der Verbindung **40** am oben genannten Punkt abgebrochen.

Die erhaltenen Ergebnisse zeigen, dass die Ethylenketalstruktur der zweiten Carbonylfunktion vorzuziehen ist. Höchstwahrscheinlich ist die geometrische Anordnung der Sauerstoffatome durch den Heterozyklus im Wirkstoff **23** besser geeignet, um die Wasserstoffbrückenakzeptoren innerhalb der Bindetasche abzudecken als es durch die Anordnung der beiden Carbonylsauerstoffatome möglich ist.

Tabelle 7: Weitere Testergebnisse für die Verbindungen 35, 38, 34 und 39.

Substanz	Wachstumsinhibition		Wachstumsinhibition	
	<i>P. falciparum</i> 144 h [%]		Hemmhof Ø [cm]	
	1 µM	10 µM	<i>E. coli</i> AS19	<i>B. sub</i> PY79
35	35.5	89.1	0.00	0.20
38	1.5	2.4	0.30	0.40
34	32.8	87.3	0.00	0.20
39	0.3	0.0	0.90	1.00

Daraufhin stellte sich jedoch die Frage, ob es für die Wirksamkeit gegen *P. falciparum* überhaupt der Adressierung der Wasserstoffbrückenakzeptoren durch zwei Sauerstoffatome bedarf oder ob es auch möglich ist, aktive Wirkstoffe zu entwickeln, die keinerlei Sauerstoffatome am Indolsystem besitzen.

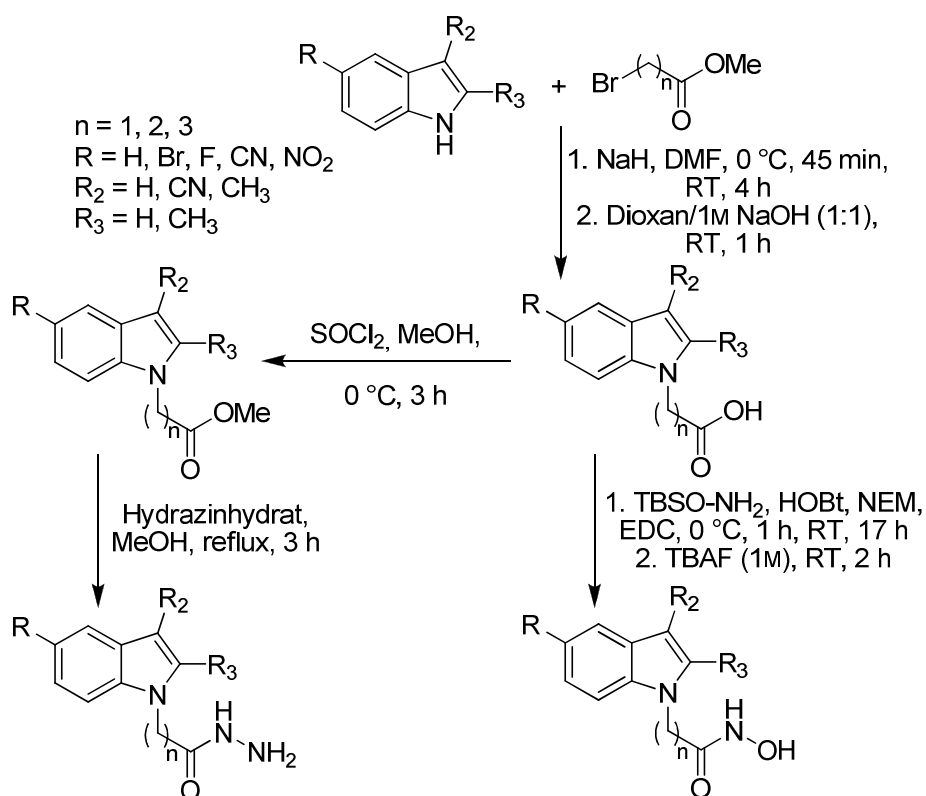
3.1.3 Indolderivate

Durch die Darstellung verschiedener weiterer Derivate konnte analysiert werden, ob die Anwesenheit des Ethylenketals für die *in vitro*-Aktivität gegen *P. falciparum* essenziell ist oder ob Verbindungen, die ein Indolgrundgerüst ohne Sauerstoffatome aufweisen, eine höhere antiplasmodiale Wirkung haben. Des Weiteren wurde ausgetestet und analysiert,

wie sich die Verlängerung der Alkylkette und das Entfernen sowie der Austausch des Bromsubstituenten gegen andere Substituenten auf die biologische Aktivität auswirken.

Die Synthese

Schema 5 zeigt die allgemeine Synthese der verschiedenen Indolderivate. Dabei wurden unterschiedliche kommerziell erhältliche Indole sowie verschieden langkettige Ester eingesetzt, um die gewünschten Produkte zu erhalten.



Schema 5: Allgemeine Synthese der Indolderivate.

Sämtliche synthetisierte Derivate, die erzielten Ausbeuten, analytischen Daten und Testergebnisse sind im experimentellen Teil sowie im Anhang zu finden.

Die Ergebnisse

Alle synthetisierten Indolderivate wurden hinsichtlich ihrer biologischen Aktivität untersucht. Von besonderem Interesse waren auch hier die *in vitro*-Aktivität am multiresistenten *P. falciparum* Dd2-Stamm sowie die Zytotoxizität dieser Substanzen.

Da sich die ursprüngliche Verbindung **23** bei den bisherigen Untersuchungen als die wirksamste Substanz erwiesen hat, bildet sie erneut den Standard für die Einordnung der Testergebnisse der folgenden Derivate.

Um nachweisen zu können, ob die Anwesenheit des Ethylenketals für die *in vitro*-Aktivität gegen *P. falciparum* essenziell ist oder ob Verbindungen, die ein Indolgrundgerüst ohne Sauerstoffatome aufweisen, eine höhere antiplasmodiale Wirkung haben, wurden ausgehend von 5-Bromindol und Bromethansäuremethylester (**33**) die Hydroxamsäure **44**, die Carbonsäure **45**, der Methylester **46** sowie das Hydrazid **47** dargestellt. Die synthetisierten Derivate, deren IC_{50} - und CC_{50} -Werte und die entsprechenden Selektivitätsindices sind in **Abbildung 24** zusammengefasst.

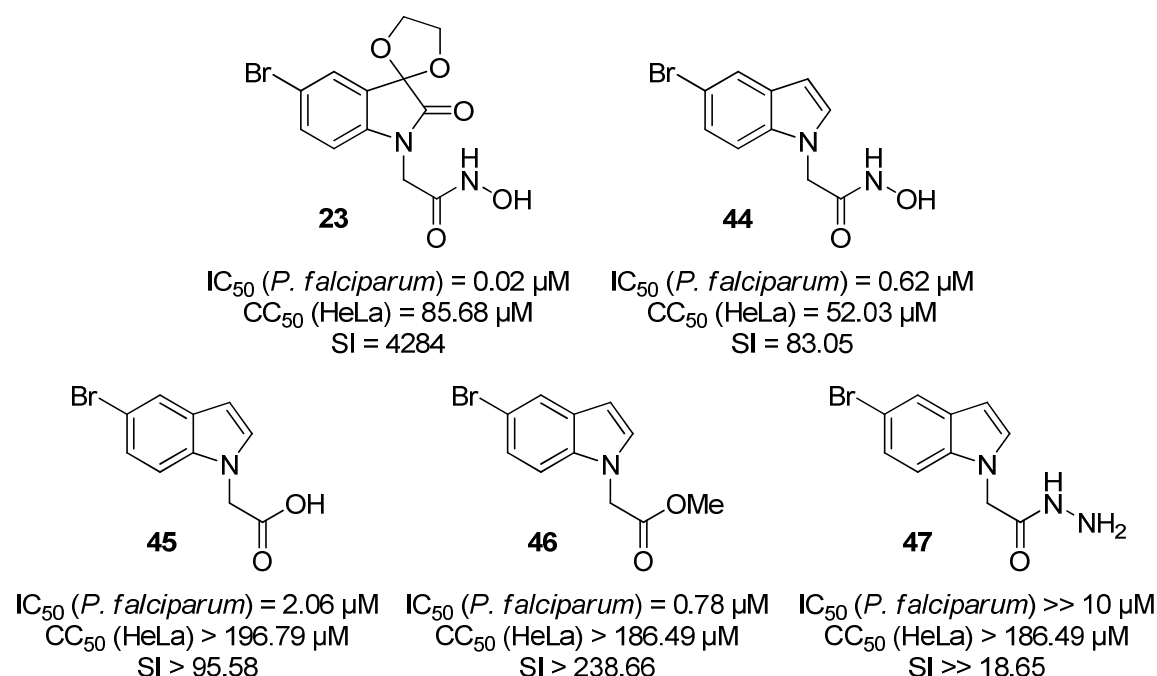


Abbildung 24: Veränderung der Wirksamkeit in Abhängigkeit von der funkt. Gruppe.

Die vier synthetisierten Indolderivate sind durchweg weniger aktiv gegen *P. falciparum* als die entsprechenden Derivate, die sich von der Hydroxamsäure **23** ableiten. Von den vier acetalfreien Verbindungen ist die Hydroxamsäure **44** mit einem IC_{50} -Wert von 0.62 μ M die beste antiplasmodial wirkende Substanz. Danach folgt der Methylester **46** sowie die Carbonsäure **45** (**46**: IC_{50} = 0.78 μ M; **45**: IC_{50} = 2.06 μ M). Auch hier ist es erneut möglich, dass der Ester **46** als Prodrug agiert und das entsprechende Carboxylat die eigentlich wirksame Verbindungsklasse darstellt. Für das Hydrazidderivat **47** wurde aufgrund der schlechten Ergebnisse in den Vorversuchen bei Konzentrationen von 1 μ M und

10 μM kein IC_{50} -Wert bestimmt. Generell zeigt die gesamte Derivatreihe einen ähnlichen Verlauf der Abnahme der Wirksamkeit sowie der Toxizität wie die Derivate **23**, **34**, **35** und **36**.

Auch wenn die Hydroxamsäure **44** innerhalb der hier vorgestellten Reihe die potenteste Verbindung darstellt, ist ihre Wirksamkeit gegen *P. falciparum* *in vitro* geringer als die der Verbindung **23** mit einem IC_{50} -Wert von 0.02 μM . Das Derivat **44** weist außerdem eine höhere Zytotoxizität jedoch eine geringere Aktivität gegen gram+ und gram- Bakterien auf als der Wirkstoff **23** (Tabelle 8).

Die erhaltenen Ergebnisse zeigen, dass die Anwesenheit des Ketals sowie der Carbonylfunktion essenziell für die *in vitro*-Aktivität gegen *P. falciparum* ist. Der Austausch des Ethylenketals gegen eine weitere Carbonylfunktion führt zu einer drastischen Reduzierung der antiplasmodialen Wirkung (Abschnitt 3.1.2). Auch die Eliminierung beider Funktionen aus dem Grundgerüst führt zu einem deutlichen Aktivitätsverlust.

Tabelle 8: Weitere Testergebnisse für die Verbindungen **23**, **44**, **45**, **46** und **47**.

Substanz	Wachstumsinhibition		Wachstumsinhibition	
	<i>P. falciparum</i> 144 h [%]		Hemmhof Ø [cm]	
	1 μM	10 μM	<i>E. coli</i> AS19	<i>B. sub</i> PY79
23	78.2	99.1	2.00	3.00
44	75.3	94.6	1.00	2.30
45	28.4	90.6	0.30	0.40
46	56.8	80.2	0.40	0.60
47	2.7	0.7	0.00	0.90

Es bedarf also der Abdeckung der Wasserstoffbrückenakzeptoren innerhalb der Bindetasche durch zwei geometrisch exakt angeordnete Sauerstoffatome, um eine gute Inhibition der Peptiddeformylase sowie daraus resultierend eine gute Wirksamkeit gegen *P. falciparum* zu erhalten.

Da die Synthese der acetalfreien Verbindungen zeitsparender und effizienter war, wurden für einen ersten Überblick über die biologische Aktivität die weiteren Modifikationen ausgehend von der Hydroxamsäure **44** vorgenommen. Die erhaltenen Testergebnisse für die im Folgenden vorgestellten Derivate werden für eine erste Einordnung deshalb auch im Vergleich mit den Werten für die Verbindung **44** betrachtet und bewertet.

Als nächstes wurde die Länge der Alkylkette variiert, um zu untersuchen, welchen Einfluss diese auf die *in vitro*-Aktivität gegen *P. falciparum* hat.

Dazu wurde 5-Bromindol zum einen mit 3-Brompropansäuremethylester und zum anderen mit 4-Brombutansäureethylester alkyliert und die so erhaltenen Carbonsäuren nach der in **Schema 5** beschriebenen Methode in die entsprechenden Hydroxamsäuren **48** und **49** überführt. **Abbildung 25** zeigt die synthetisierten Derivate, deren IC_{50} - und CC_{50} -Werte sowie die entsprechenden Selektivitätsindices.

Es zeigt sich, dass die Verlängerung der Alkylkette um eine Methyleneinheit eine deutliche Verschlechterung der antiplasmodialen Aktivität sowie eine Zunahme der Zytotoxizität bewirkt (**48**: $IC_{50} = 16.83 \mu M$; $CC_{50} = 19.43 \mu M$). Wird die Alkylkette um noch eine weitere CH_2 -Gruppe verlängert, verschwindet die Wirksamkeit gegen *P. falciparum* sogar vollständig.

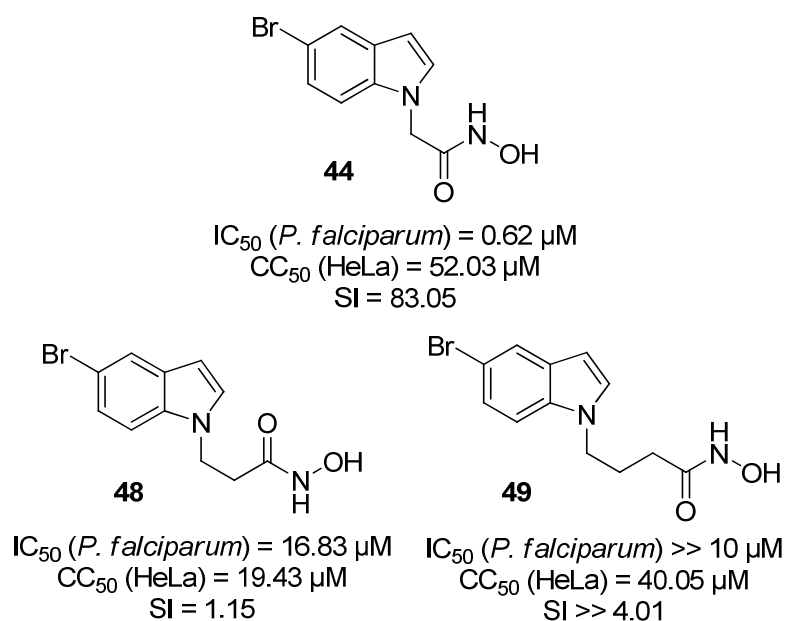


Abbildung 25: Veränderung der Wirksamkeit durch Verlängerung der Alkylkette.

Bei den Testungen mit gram+ und gram- Bakterien zeigen die beiden Derivate **48** und **49** eine Wachstumsinhibition in einer nahezu identischen Größenordnung (**Tabelle 9**).

Aufgrund der schlechten biologischen Aktivität der untersuchten Substanzen **48** und **49**, ist nicht zu erwarten, dass die entsprechenden acetaltragenden Verbindungen eine größere antiplasmodiale Wirksamkeit aufweisen würden als der Wirkstoff **23**, weshalb auf die entsprechende Synthese verzichtet wurde.

Tabelle 9: Weitere Testergebnisse für die Verbindungen 44, 48 und 49.

Substanz	Wachstumsinhibition		Wachstumsinhibition	
	<i>P. falciparum</i> 144 h [%]		Hemmhof Ø [cm]	
	1 µM	10 µM	<i>E. coli</i> AS19	<i>B. sub</i> PY79
44	75.3	94.6	1.00	2.30
48	1.3	38.3	1.20	1.30
49	0.0	3.9	1.40	1.70

Somit ist die Kettenlänge für die *in vitro*-Aktivität gegen *P. falciparum* essenziell und das Abweichen von der ursprünglich verwendeten Distanz zwischen dem aromatischen System sowie der Hydroxamsäurefunktion mit einem Verlust an Aktivität einhergeht. Sowohl die erhöhte intramolekulare Beweglichkeit, bedingt durch die Substitution einer Methyl- durch eine Ethyl- bzw. Propylbrücke, als auch die größere sterische Ausdehnung könnten für den Aktivitätsverlust der Derivate **48** und **49** verantwortlich sein.

Aufgrund dessen wurde die ursprüngliche Kettenlänge für die weiteren synthetisierten Derivate beibehalten und untersucht, welchen Einfluss der Substituent in 5-Position auf die *in vitro*-Aktivität gegen *P. falciparum* hat.

Dazu wurden die in **Abbildung 26** und **Abbildung 27** gezeigten Derivate aus den kommerziell erhältlichen Indolen entsprechend **Schema 5** synthetisiert, am multiresistenten Dd2-Stamm von *P. falciparum* getestet sowie weiteren biologischen Testungen unterzogen.

Im ersten Schritt wurde untersucht, wie sich die biologische Aktivität der Hydroxamsäure verändert, wenn das aromatische System keinerlei Substituenten trägt.

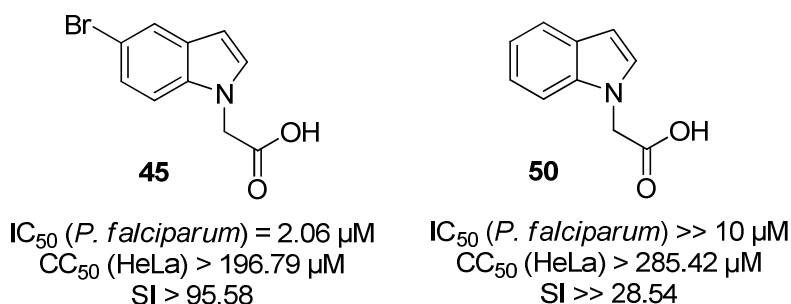


Abbildung 26: Veränderung der Wirksamkeit durch Eliminierung des Bromsubstituenten.

Die biologischen Untersuchungen wurden für die unsubstituierte Carbonsäure **50** durchgeführt. Allerdings konnte kein IC_{50} -Wert bestimmt werden. Da diese somit einen deutlichen Aktivitätsverlust gegen *P. falciparum* im Vergleich zu dem bromsubstituierten Derivat **45** zeigt, wurde auf die Synthese der entsprechenden Hydroxamsäure verzichtet.

Dieses Ergebnis zeigt, dass es für die Aktivität eines potentiellen PDF-Inhibitors unerlässlich ist, eines der beiden hydrophoben Merkmale der S_1' -Tasche mittels eines entsprechenden Substituenten zu bedienen. In der Folge sollte deshalb untersucht werden, ob Substituenten, die andere elektronische bzw. sterische Effekte aufweisen, möglicherweise eine bessere antiplasmodiale Aktivität der jeweiligen Verbindung bewirken als der ursprüngliche Bromsubstituent.

Um den $-I$ -Effekt des Bromsubstituenten beizubehalten, wurde zunächst das entsprechende Fluorderivat **51** synthetisiert. Dieses hat mit einem IC_{50} -Wert von $2.43\ \mu M$ eine deutlich herabgesetzte Wirksamkeit gegen *P. falciparum* als das Bromderivat **44** ($IC_{50} = 0.62\ \mu M$). Unter Umständen resultiert das schlechtere Ergebnis aus der kleineren Größe oder aus der höheren Elektronegativität des Fluoratoms.

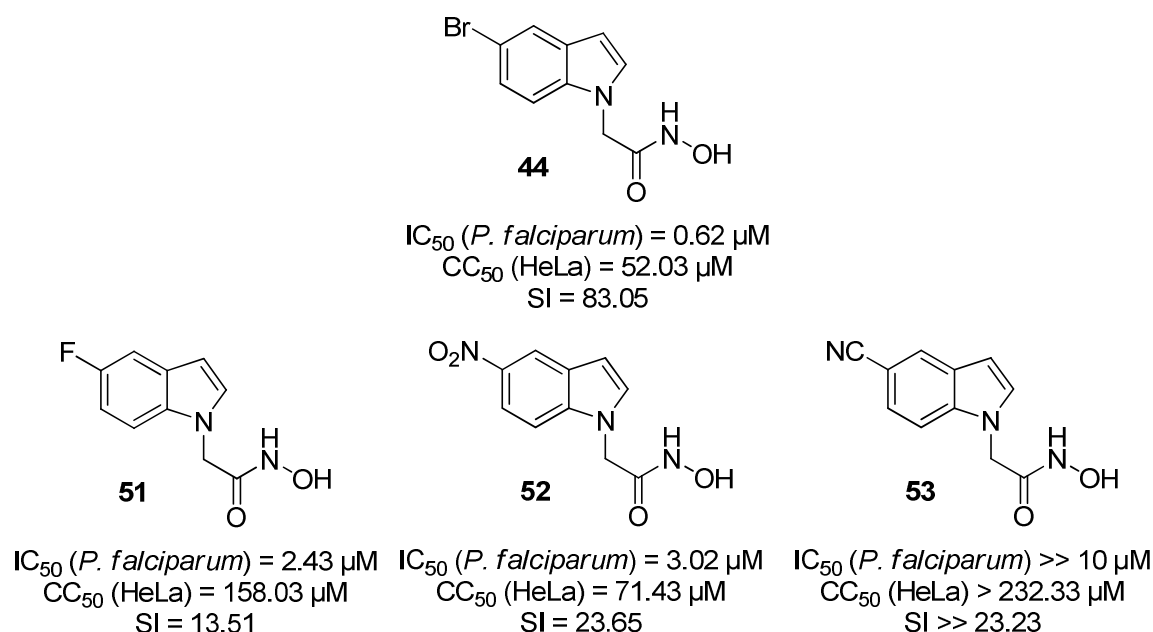


Abbildung 27: Veränderung der Wirksamkeit in Abhängigkeit vom Substituenten.

Bei den Derivaten **52** und **53** wurde mit der Einführung der $-I/-M$ -Substituenten NO_2 und CN eine noch stärkere Strukturvariation durchgeführt. Die Aktivität nimmt in Folge dessen deutlich ab. Wobei das Nitroderivat **52** mit einem IC_{50} -Wert von $3.02\ \mu M$ noch deutlich aktiver ist als das Cyanidderivat **53**, welches bei den Vorversuchen keine Inhibition

des Parasitenwachstums hervorgerufen hat. Über die Gründe für diesen deutlichen Aktivitätsunterschied könnte an dieser Stelle nur spekuliert werden. Vermutlich resultiert die Abnahme der antiparasitären Wirksamkeit aus der Größe des hydrophoben Restes. Für eine fundierte Erklärung bedarf es noch weitergehender Untersuchungen.

Tabelle 10: Weitere Testergebnisse für die verschiedenen Derivate.

Substanz	Wachstumsinhibition		Wachstumsinhibition	
	<i>P. falciparum</i> 144 h [%]		Hemmhof Ø [cm]	
	1 µM	10 µM	<i>E. coli</i> AS19	<i>B. sub</i> PY79
45	28.4	90.6	0.30	0.40
50	11.3	15.5	0.00	0.00
44	75.3	94.6	1.00	2.30
51	5.1	78.7	1.50	0.20
52	22.8	97.1	2.10	0.40
53	0.0	0.0	1.50	0.00

Die vorliegenden Daten zeigen, dass die Anwesenheit des Bromsubstituenten für die *in vitro*-Aktivität gegen *P. falciparum* essenziell ist. Dieser scheint die hydrophobe Region der S₁'-Tasche am besten zu adressieren.

3.1.4 Zusammenfassung

Im Mittelpunkt dieses Abschnitts standen die Strukturmodifikationen der Hydroxamsäure **23**. Diese ist mit einem IC₅₀-Wert von 0.02 µM eine sehr wirksame Substanz gegen den multiresistenten Dd2-Stamm von *P. falciparum*. Mit einer Zytotoxizität von 85.68 µM hat die Verbindung einen ausgezeichneten Selektivitätsindex von 4284 (**Abbildung 28**).

Anhand der aufgestellten Struktur-Wirkungs-Beziehungen hat sich gezeigt, dass die durch virtuelles Screening gefundene Verbindung **23** die einzelnen Merkmale der PDF am besten adressiert.

Zur Etablierung der Struktur-Wirkungs-Beziehungen wurde zunächst die Hydroxamsäurefunktion gegen eine Carbonsäure-, eine Methylester- sowie eine Hydrazidfunktion aus-

getauscht. Es zeigte sich, dass keine der gewählten funktionellen Gruppen die Hydroxamsäurefunktion adäquat als Metallanker für das Fe^{2+} -Ion ersetzen kann.

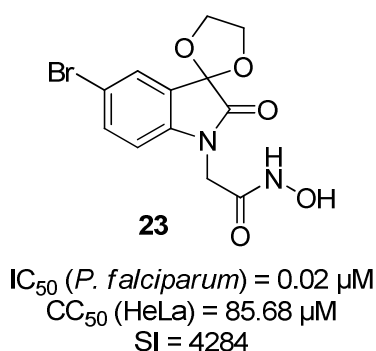


Abbildung 28: Der Wirkstoff 23. Die aktivste Verbindung gegen *P. falciparum*.

Danach erfolgte die Modifikation des Grundgerüsts. Dabei wurde zum einen das cyclische Acetal durch eine Carbonylfunktion ausgetauscht und zum anderen ein Indolgrundgerüst gewählt. Auch hier zeigte sich, dass die Kombination aus dem cyclischen Acetal und der Carbonylfunktion essenziell ist für die *in vitro*-Aktivität gegen *P. falciparum*. Es ist davon auszugehen, dass es zwei Sauerstoffatome bedarf, welche die WBB-features adressieren. Zum Schluss konnte gezeigt werden, dass sowohl die Verkürzung der Alkylkette als auch der Austausch des Bromsubstituenten in 5-Position zu einem Verlust der antiplasmodialen Wirkung der synthetisierten Verbindungen führen. Der Bromsubstituent scheint, entsprechend dem Pharmakophor-Matching sowie der Dockinglösung, das hydrophobe Merkmal der S_1' -Tasche am besten abdecken zu können.

3.2 Der Wirkstoff 28 und die Naphthalsäureimidderivate

Im Mittelpunkt dieses Abschnitts steht der Wirkstoff **28** sowie dessen Derivate. Mit einem IC_{50} -Wert von $0.17 \mu M$ ist die Verbindung **28** die drittaktivste Substanz, all der getesteten potentiellen Inhibitoren der Peptiddeformylasen (PDF).^[164] Mit einer Zytotoxizität von $10.11 \mu M$ hat die Verbindung einen akzeptablen Selektivitätsindex von 59.47 (**Abbildung 29**). Bei Inhibitionsversuchen mit *E. coli*-PDF1B konnte ein IC_{50} -Wert von 190 nM bestimmt werden.^[164]

Die Hydroxamsäure **28** ist unter der Bezeichnung „Scriptaid“ als potenter HDAC-Inhibitor bekannt.^[166] Demnach kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Verbindung **28** neben der Hemmung der PDF auch einen Wirkmechanismus unter Beeinflussung der HDACs besitzt, was bei der Beurteilung der beobachteten *in vitro*-Aktivität gegen *P. falciparum* berücksichtigt werden muss. Von Strobl et al. konnte 2007 in *in vitro*-Kulturen gezeigt werden, dass Scriptaid (**28**) und weitere HDAC-Inhibitoren das Wachstum von *T. gondii* hemmen.^[174] Im Rahmen seiner Dissertation konnte Henning Hruby für die Verbindung **28** einen IC_{50} -Wert von $0.06 \mu M$ (MAL HPLC) bestimmen.^[175] Jedoch entfalten die HDAC-Inhibitoren ihre Wirkung im Gegensatz zu den PDF-Inhibitoren sehr schnell. Scriptaid (**28**) zeigt allerdings nach 48 Stunden keine sichtbare *in vitro*-Aktivität gegen *P. falciparum*, wodurch angenommen werden kann, dass die beobachtete Wirksamkeit aus der Hemmung der PDF resultiert und nicht durch die Hemmung der HDAC beeinflusst wird.

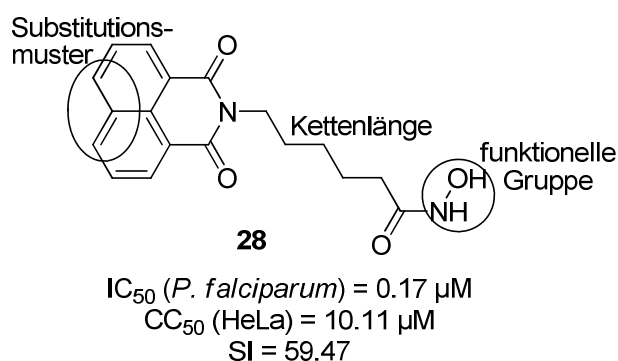


Abbildung 29: Der Wirkstoff **28**. Eingezeichnet sind die Stellen für die Modifikationen.

Die Modifikationen erfolgten systematisch an drei Stellen des Grundgerüsts. Als erstes wurde die Hydroxamsäurefunktion gegen eine Carbonsäure-, eine Methylester- sowie

eine Hydrazidfunktion ausgetauscht. Diese vier Varianten wurden weiterhin für verschiedene Naphthalsäureimide synthetisiert, welche sich wiederum durch ihr Substitutionsmuster sowie die Alkylkettenlänge unterscheiden.

Im Folgenden werden sowohl die Synthesewege als auch einige ausgewählte synthetisierte Derivate vorgestellt und deren Aktivität gegen *P. falciparum* sowie deren Zytotoxizität mit den Werten der Substanz **28** verglichen.

3.2.1 Der Wirkstoff **28** und seine Derivate

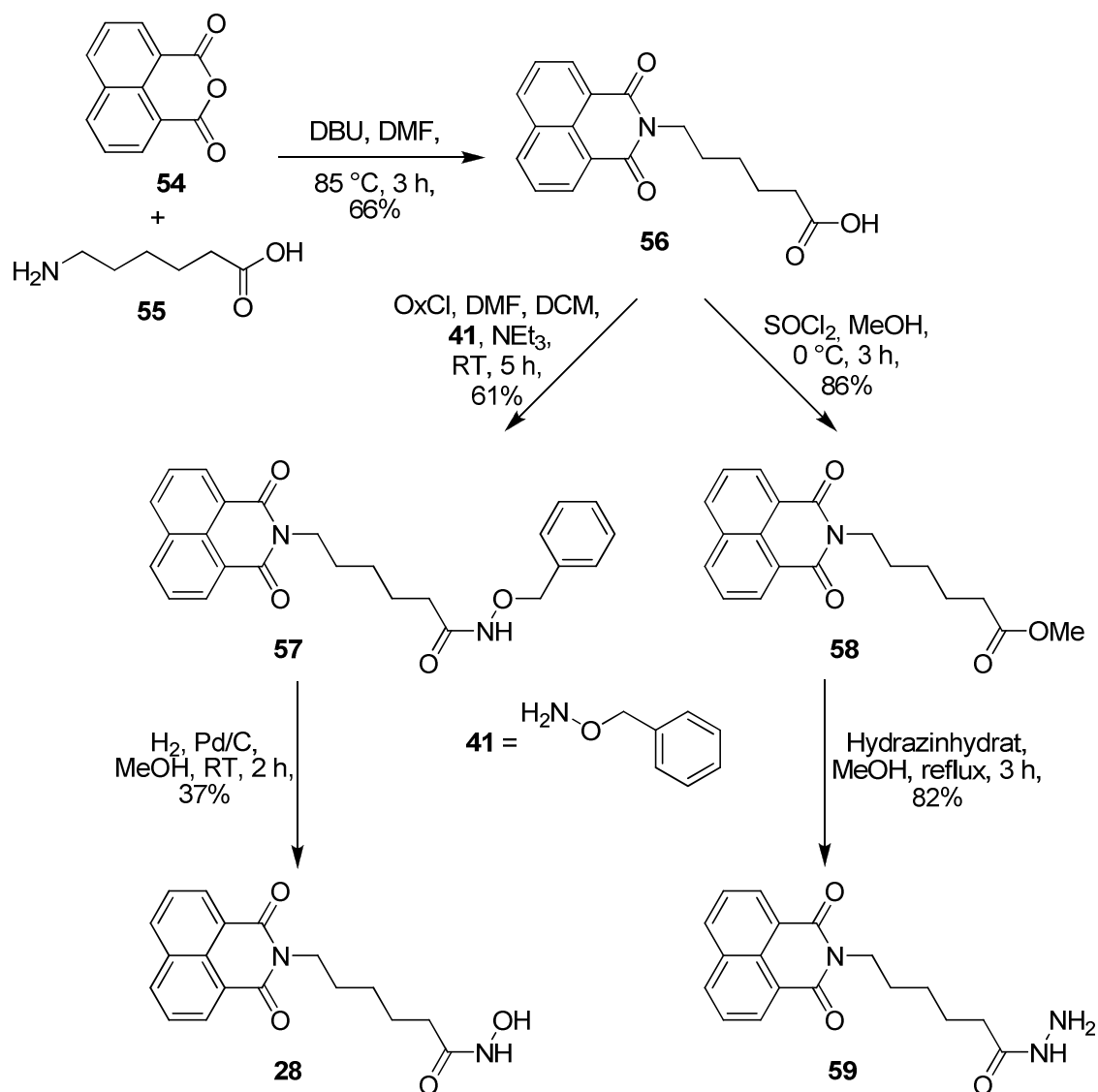
Zu Beginn wurde die Synthese von Scriptaid (**28**) erarbeitet und optimiert. Parallel sollte untersucht werden, ob die Hydroxamsäurefunktion für die *in vitro*-Aktivität gegen *P. falciparum* essenziell ist. Aus dem Grund wurde die funktionelle Gruppe variiert und die erhaltenen Derivate auf ihre biologische Aktivität getestet.

Die Synthese

Die Darstellung des Wirkstoffs **28** erfolgte ausgehend von Naphthalsäureanhydrid (**54**) über drei Stufen. Im ersten Schritt wurde das Anhydrid **54** mit 6-Aminohexansäure (**55**) zum entsprechenden Naphthalsäureimid **56** umgesetzt. Die Reaktion erfolgte mittels DBU mit einer 66%igen Ausbeute (**Schema 6**).

Um die Hydroxamsäure **28** zu erhalten, wurde die Carbonsäure **56** zunächst mit *O*-Benzylhydroxylamin (**41**) zur entsprechenden benzylgeschützten Hydroxamsäure **57** umgesetzt. Dies geschah über die Aktivierung der Carbonsäure **56** als Carbonsäurechlorid mittels Oxalylchlorid und der direkten Umsetzung mit dem Hydroxylamin **41**. Nach 5 h bei RT, Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung wurde das gewünschte Produkt **57** mit einer 61%igen Ausbeute erhalten. Anschließend wurde die Benzylschutzgruppe hydrogenolytisch bei 1 atm unter Verwendung von Palladium auf Aktivkohle abgespalten. Die Reinigung erfolgte mittels Ausfällung aus einem Aceton/Cyclohexan-Gemisch (3:7 V/V) und lieferte die Hydroxamsäure **28** mit einer Ausbeute von 37%.

Die Veresterung der Carbonsäure **56** erfolgte unter Verwendung von Thionylchlorid in Methanol bei 0 °C. Nach der Aufarbeitung und Reinigung wurde der Methylester **58** mit einer guten Ausbeute erhalten (86%) und im nächsten Schritt mit Hydrazinhydrat weiter umgesetzt zum Hydrazidderivat **59**.



Schema 6: Synthese der Verbindungen **28**, **56**, **58** und **59**.

Die Ergebnisse

Die drei synthetisierten Derivate der Hydroxamsäure **28** wurden hinsichtlich ihrer biologischen Aktivität untersucht. Von besonderem Interesse waren dabei die *in vitro*-Aktivität am multiresistenten *P. falciparum* Dd2-Stamm sowie die Zytotoxizität dieser Substanzen (Abbildung 30).

Ausgangspunkt der Derivatisierung ist die Hydroxamsäure **28** mit einem IC₅₀-Wert von 0.17 µM. Das Hydrazidderivat **59** weist einen deutlich schlechteren IC₅₀-Wert auf und hat somit eine stark herabgesetzte antiplasmodiale Aktivität im Vergleich zu dem Wirkstoff **28** (**59**: IC₅₀ = 24.18 µM).

Für das Carbonsäurederivat **56** und den Methylester **58** wurden keine IC_{50} -Werte bestimmt, da die Verbindungen bei dem Vorversuch keine nennenswerte Inhibition des Parasitenwachstums zeigten (**Tabelle 11**).

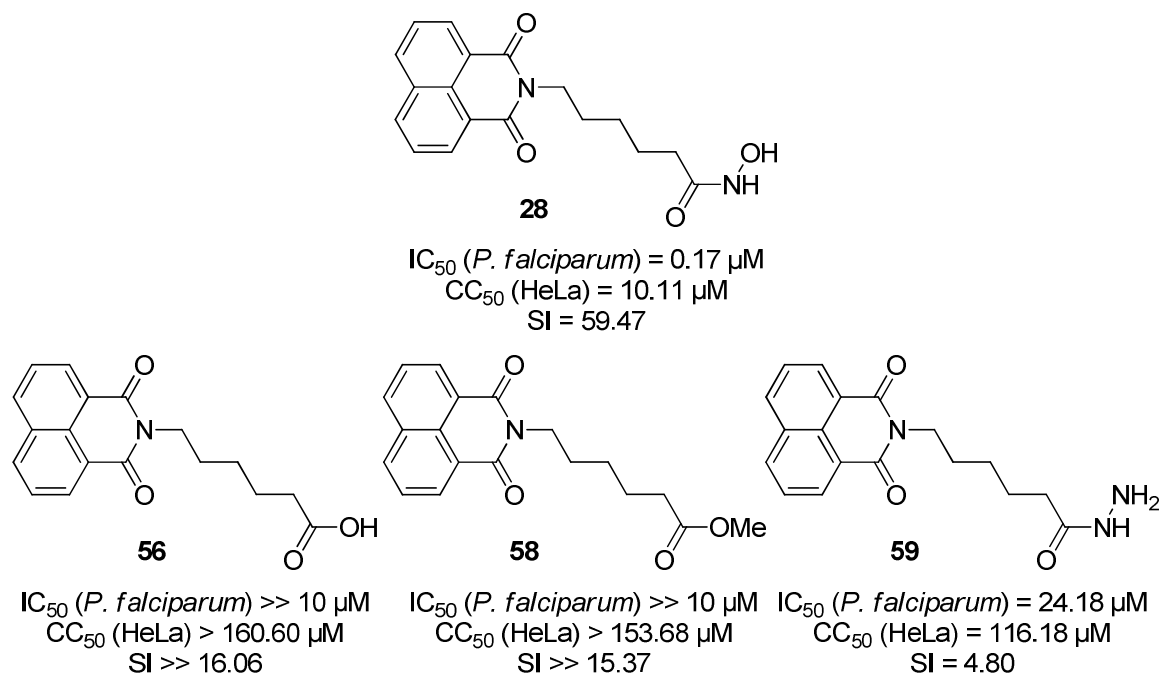


Abbildung 30: Veränderung der Wirksamkeit in Abhängigkeit von der funkt. Gruppe.

Die drei Derivate besitzen keine zytotoxischen Eigenschaften, dieses wird anhand der CC_{50} -Werte, die alle im dreistelligen mikromolaren Bereich liegen, belegt.

Im Gegensatz zu der Verbindung **28** zeigen die drei Derivate keine Wachstumsinhibition bei den Testungen an gram+ und gram- Bakterien.

Tabelle 11: Weitere Testergebnisse für die Verbindungen **28**, **56**, **58** und **59**.

Substanz	Wachstumsinhibition		Wachstumsinhibition	
	<i>P. falciparum</i> 144 h [%]		Hemmhof Ø [cm]	
	1 μ M	10 μ M	<i>E. coli</i> AS19	<i>B. sub</i> PY79
28	89.1	99.2	0.00	1.30
56	6.5	4.8	0.20	0.50
58	0.0	2.1	0.30	0.00
59	2.5	30.1	0.00	0.00

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich, dass die Anwesenheit der Hydroxamsäurefunktion für die *in vitro*-Aktivität gegen *P. falciparum* essenziell ist. Der Austausch gegen eine andere funktionelle Gruppe führt zu einer drastischen Reduzierung der antiplasmodialen Wirkung. Diese Erkenntnis stützt die Ausgangsthese, dass die Wirksamkeit der Substanz **28** gegen *P. falciparum* unter anderem aus der Inhibition der Peptiddeformylase resultiert, da die Hydroxamsäurefunktion einen sehr guten Metallanker darstellt. Die Carbonsäure sowie der Methylester sind hingegen nicht in der Lage, ähnlich stark an das Eisen- und Zinkion zu binden, wodurch die fehlende Wirksamkeit gegen *P. falciparum* erklärt werden könnte. Des Weiteren ist es auch bei dieser Verbindungsklasse wahrscheinlich, dass die Carbonsäure- sowie die Esterfunktion unter den Testbedingungen in das Carboxylat-Ion zerfallen. Die so gebildeten geladenen Derivate können durch die hohe Polarität der funktionellen Gruppe und die somit geringe Membrangängigkeit nur schwer bis zum Wirkungsort, dem Apikoplasten, vordringen, was ebenfalls negative Auswirkungen auf die antiplasmodiale Aktivität hat. Die erhaltenen Testergebnisse für das Hydrazidderivat **59** bestätigen, dass die Hydrazidfunktion einen schlechten Metallanker darstellt.

Aufgrund der erhaltenen Ergebnisse wurde im weiteren Verlauf die Hydroxamsäurefunktion als funktionelle Gruppe beibehalten und der Einfluss unterschiedlicher Substituenten sowie der Länge der Alkylkette auf die antiplasmodiale Wirkung betrachtet.

3.2.2 Naphthalsäureimidderivate

Zu Beginn wurde untersucht, ob die fünfgliedrige Alkylkette für die *in vitro*-Aktivität gegen *P. falciparum* essenziell ist oder ob Verbindungen mit einer kürzeren Alkylkette eventuell eine höhere antiplasmodiale Wirkung zeigen. Des Weiteren war von Interesse, wie sich die Einführung eines Substituenten in das aromatische System auf die biologische Aktivität auswirkt.

Die Synthese

Die Darstellung der Naphthalsäureimidderivate erfolgte analog der in **Schema 6** gezeigten Route. Um die diversen Derivate zu erhalten, wurden unterschiedlich langkettige Aminosäuren sowie verschiedene Naphthalsäureanhydridderivate als Edukte eingesetzt.

Die Ergebnisse

Alle synthetisierten Naphthalsäureimidderivate wurden hinsichtlich ihrer biologischen Aktivität untersucht. Von besonderem Interesse waren auch hier die *in vitro*-Aktivität am multiresistenten *P. falciparum* Dd2-Stamm sowie die Zytotoxizität dieser Substanzen.

Da sich die ursprüngliche Substanz **28** bei den bisherigen Untersuchungen als die wirksamste Substanz erwiesen hat, bildet sie erneut den Standard für die Einordnung der Testergebnisse der folgenden Derivate.

Zunächst wurde untersucht, welchen Einfluss die Länge der Alkylkette auf die *in vitro*-Aktivität gegen *P. falciparum* hat.

Dazu wurde Naphthalsäureanhydrid (**54**) mit 5-Aminopentansäure, mit 4-Aminobutansäure sowie mit β -Alanin umgesetzt und die so erhaltenen Carbonsäuren nach der oben beschriebenen Methode in die entsprechenden Hydroxamsäuren **60**, **61** und **62** überführt.

Die synthetisierten Derivate, deren IC_{50} - und CC_{50} -Werte und die entsprechenden Selektivitätsindices sind in **Abbildung 31** zusammengefasst.

Ausgangspunkt der Derivatisierung ist die Hydroxamsäure **28** mit einem IC_{50} -Wert von $0.17 \mu M$. Die Verkürzung der Alkylkette um eine Methyleneinheit bewirkt eine deutliche Verschlechterung der antiplasmodialen Aktivität (**60**: $IC_{50} = 8.36 \mu M$). Wird die Alkylkette um eine weitere CH_2 -Gruppe verkürzt, verschwindet die Wirksamkeit gegen *P. falciparum* vollständig.

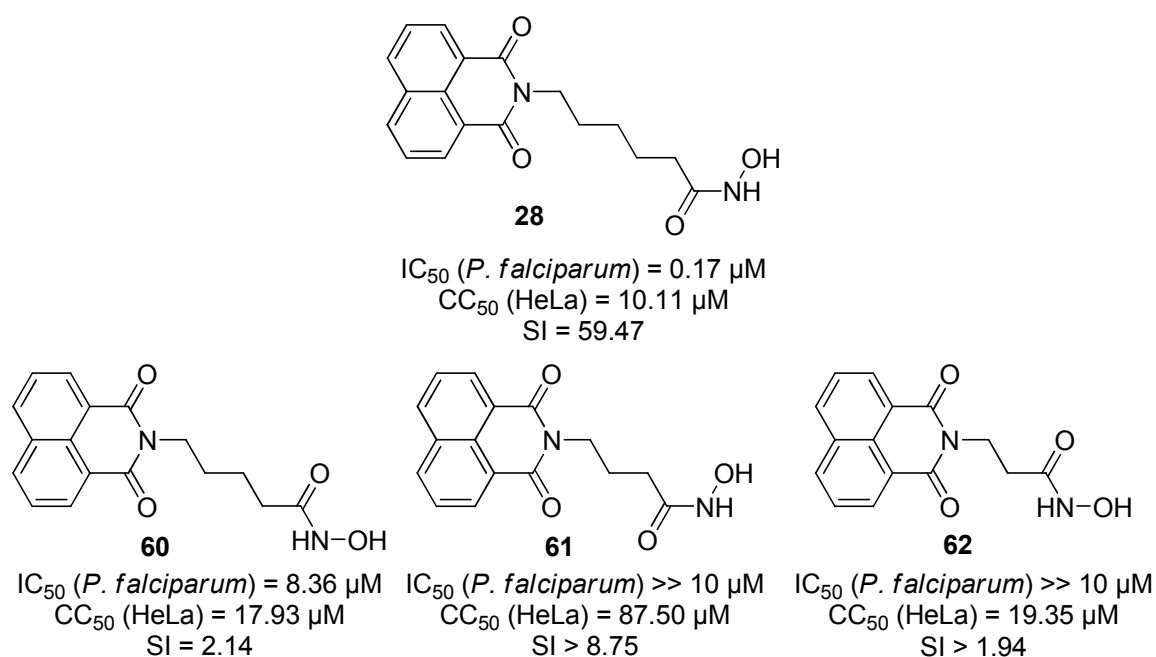


Abbildung 31: Veränderung der Wirksamkeit durch Verkürzung der Alkylkette.

In den Vorversuchen konnten für die Hydroxamsäuren **61** und **62** lediglich geringe Wachstumsinhibitionen beobachtet werden, weshalb für diese Derivate keine IC₅₀-Werte bestimmt wurden.

Bei den Testungen mit gram+ und gram- Bakterien zeigen alle Derivate eine Wachstumsinhibition (**Tabelle 12**).

Die vorliegenden Daten zeigen, dass die Kettenlänge für die *in vitro*-Aktivität gegen *P. falciparum* essenziell ist. Hierbei wird ersichtlich, dass das Abweichen von der ursprünglich verwendeten Distanz zwischen dem aromatischen System und der Hydroxamsäurefunktion mit einem Verlust an Aktivität einhergeht. Dieser Verlust resultiert möglicherweise daraus, dass kürzere Alkylketten im Gegensatz zur Pentylkette nicht in der Lage sind, die hydrophoben Merkmale der S₁'-Tasche abzudecken.

Tabelle 12: Weitere Testergebnisse für die Verbindungen 28, 60, 61 und 62.

Substanz	Wachstumsinhibition		Wachstumsinhibition	
	<i>P. falciparum</i> 144 h [%]		Hemmhof Ø [cm]	
	1 µM	10 µM	<i>E. coli</i> AS19	<i>B. sub</i> PY79
28	89.1	99.2	0.00	1.30
60	12.2	96.1	1.80	0.40
61	10.1	25.5	1.70	1.60
62	3.9	6.0	1.40	2.60

Aufgrund dessen wurde die ursprüngliche Kettenlänge für die weiteren synthetisierten Derivate beibehalten und untersucht, welchen Einfluss ein Substituent in 4-Position auf die *in vitro*-Aktivität gegen *P. falciparum* hat.

Dazu wurden die in **Abbildung 32** gezeigten Derivate **63** und **64** aus dem kommerziell erhältlichen 4-Brom- bzw. 4-Chlornaphthalsäureanhydrid entsprechend **Schema 6** synthetisiert und den entsprechenden biologischen Testungen unterzogen.

Sowohl das Brom- als auch das Chlorderivat zeigen mit IC₅₀-Werten von 3.21 µM und 3.13 µM einen deutlichen Aktivitätsverlust im Vergleich zu der bis dato wirksamsten Substanz (**28**: IC₅₀ = 0.17 µM). Die Zytotoxizitätswerte der drei Verbindungen liegen in einer ähnlichen Größenordnung.

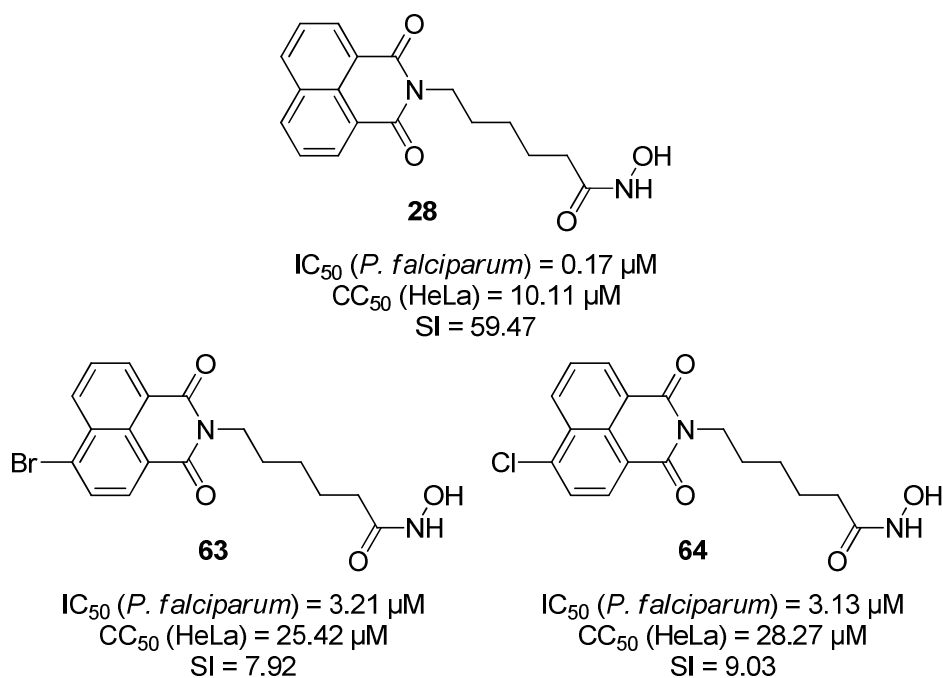


Abbildung 32: Veränderung der Wirksamkeit durch Einführung eines Substituenten.

Alle weiteren synthetisierten Naphthalsäureimidderivate zeigten während der Vorversuche bei Konzentrationen von 1 μ M und 10 μ M keine Inhibition des Parasitenwachstums, weshalb für diese Substanzen keine IC_{50} -Werte bestimmt worden sind. Die einzelnen Strukturen sowie die Testergebnisse sind im Anhang dargelegt.

Tabelle 13: Weitere Testergebnisse für die Verbindungen 28, 63 und 64.

Substanz	Wachstumsinhibition		Wachstumsinhibition	
	<i>P. falciparum</i> 144 h [%]		Hemmhof Ø [cm]	
	1 μ M	10 μ M	<i>E. coli</i> AS19	<i>B. sub</i> PY79
28	89.1	99.2	0.00	1.30
63	9.7	89.9	0.60	0.80
64	8.2	93.3	1.00	1.00

3.2.3 Zusammenfassung

Im Mittelpunkt dieses Abschnitts standen die Strukturmodifikationen der Hydroxamsäure **28**. Diese ist mit einem IC_{50} -Wert von 0.17 μ M eine sehr wirksame Substanz gegen den

multiresistenten Dd2-Stamm von *P. falciparum*. Mit einer Zytotoxizität von 10.11 μM hat die Verbindung einen akzeptablen Selektivitätsindex von 59.47 (**Abbildung 33**).

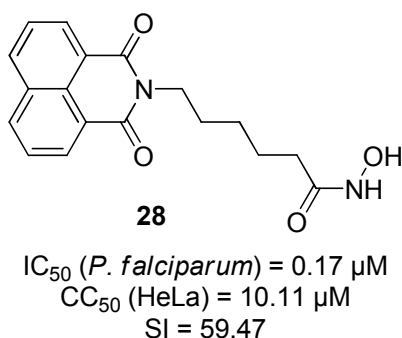


Abbildung 33: Der Wirkstoff 28. Das aktivste Naphthalsäureimidderivat.

Die aufgestellten Struktur-Wirkungs-Beziehungen haben ergeben, dass die durch virtuelles Screening gefundene Verbindung **28** die einzelnen Merkmale der PDF am besten adressiert und daraus resultierend die größte *in vitro*-Aktivität gegen *P. falciparum* von allen synthetisierten und getesteten Naphthalsäureimidderivate besitzt.

Zur Etablierung der Struktur-Wirkungs-Beziehungen wurde zunächst die Hydroxamsäurefunktion gegen eine Carbonsäure-, eine Methylester- sowie eine Hydrazidfunktion ausgetauscht. Es zeigte sich, dass keine der gewählten funktionellen Gruppen die Hydroxamsäurefunktion adäquat als Metallanker ersetzen kann. Danach erfolgte die schrittweise Verkürzung der Alkylkette. Auch hier zeigte sich, dass die Pentylkette essenziell ist für die *in vitro*-Aktivität gegen *P. falciparum*. Diese spezifische Kettenlänge scheint, die hydrophoben Merkmale der S_1' -Tasche am idealsten abdecken zu können. Zum Schluss konnte gezeigt werden, dass die Einführung von einem Brom- bzw. Chlorsubstituenten in 4-Position zu einem Verlust der antiplasmodialen Wirkung der synthetisierten Verbindungen führen. Diese Aktivitätsabnahme resultiert unter Umständen aus der sterischen Hinderung durch die Substituenten am aromatischen Ringsystem. Durch die räumliche Vergrößerung der Verbindungen passen diese möglicherweise nicht mehr in die Bindetaschen der PDF.

3.3 Der Wirkstoff 29 und die Phthalsäureimidderivate

Im Mittelpunkt dieses Abschnitts steht die Strukturvariation des Wirkstoffs **29**. Dieser ist mit einem IC_{50} -Wert von $0.07 \mu M$ die zweitaktivste Substanz, all jener getesteten potentiellen Inhibitoren der Peptiddeformylasen (PDF).^[164] Mit einer Zytotoxizität von $>201.43 \mu M$ hat die Verbindung einen ausgezeichneten Selektivitätsindex von >2877.57 (**Abbildung 34**). Wie Henning Hruby in seiner Dissertation zeigen konnte, fungiert der Wirkstoff **29** ebenso wie Scriptaid (**28**) als HDAC-Inhibitor ($IC_{50} = 18.82 \mu M$).^[175] Allerdings haben die Ergebnisse gezeigt, dass die Hydroxamsäure **29** ihre Wirksamkeit erst nach 144 Stunden entfaltet. Da die HDAC-Inhibitoren eine keinen verzögerten Wirkmechanismus aufweisen, kann angenommen werden, dass die Hemmung der HDAC keinen entscheidenden Beitrag zur antiplasmodialen Wirksamkeit leistet.

Die Variation des Grundgerüsts erfolgte analog zu dem Wirkstoff **28** an drei verschiedenen Stellen. Es wurde zunächst die funktionelle Gruppe variiert. Die Hydroxamsäurefunktion wurde dabei gegen eine Carbonsäure-, eine Methylester- sowie eine Hydrazidfunktion ausgetauscht. Anschließend wurden verschiedene Phthalsäureimidderivate synthetisiert, die sich durch ihr Substitutionsmuster sowie die Länge der Alkylkette unterscheiden.

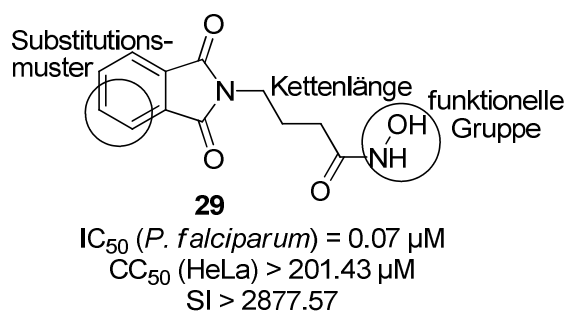


Abbildung 34: Der Wirkstoff **29**. Eingezeichnet sind die Stellen für die Modifikationen.

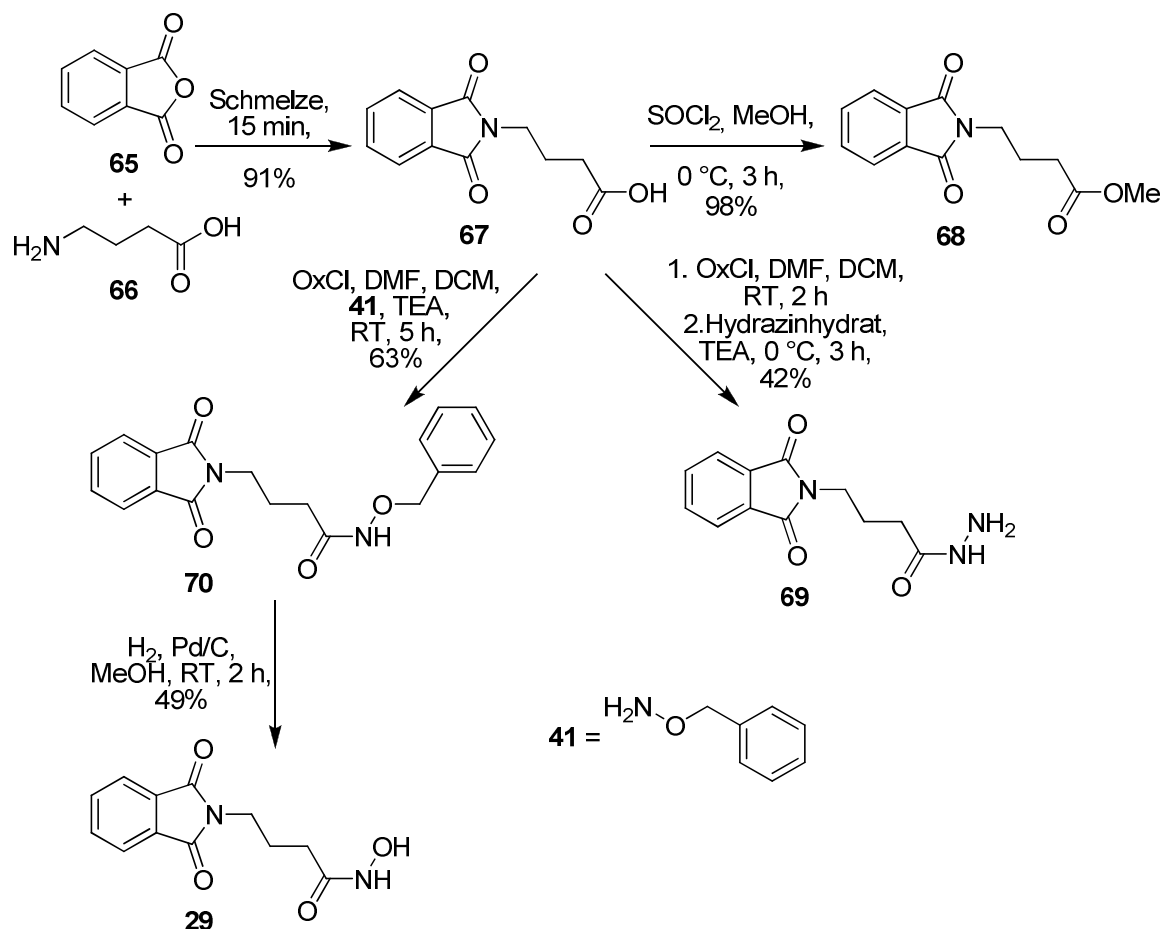
Im Folgenden werden sowohl die Synthesewege als auch einige ausgewählte Beispiele aller synthetisierten Derivate vorgestellt und deren Aktivität gegen *P. falciparum* sowie deren Zytotoxizität mit den Werten der Substanz **29** verglichen.

3.3.1 Der Wirkstoff 29 und seine Derivate

Zu Beginn wurde die Synthese der Hydroxamsäure **29** erarbeitet und optimiert. Zeitgleich sollte untersucht werden, ob die Hydroxamsäurefunktion für die *in vitro*-Aktivität gegen *P. falciparum* essenziell ist. Aufgrund dessen wurde die funktionelle Gruppe variiert und die erhaltenen Derivate auf ihre biologische Aktivität getestet.

Die Synthese

Die Darstellung der Hydroxamsäure **29** erfolgte ausgehend von Phthalsäureanhydrid (**65**) über zwei Zwischenstufen. Im ersten Schritt wurde das Anhydrid **65** mit 4-Aminobutansäure (**66**) zu dem entsprechenden Imid **67** umgesetzt. Die Reaktion erfolgte als Schmelze mit einer 91%igen Ausbeute. Ausgehend von der Carbonsäure **67** wurden der Ester **68**, das Hydrazid **69** sowie die Hydroxamsäure **29** erhalten (Schema 7).



Schema 7: Synthese der Verbindungen **29**, **67**, **68** und **69**.

Zur Darstellung der Hydroxamsäure **29** wurde die Carbonsäure **67** zunächst mit *O*-Benzylhydroxylamin (**41**) zur entsprechenden benzylgeschützten Hydroxamsäure **70** umgesetzt. Dies geschah über die Aktivierung der Carbonsäure **67** als Carbonsäurechlorid mittels Oxalylchlorid und direkter Umsetzung mit dem Hydroxylamin **41**. Nach 5 h bei RT, Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung wurde das gewünschte Produkt **70** mit einer 63%igen Ausbeute erhalten.

Anschließend erfolgte die hydrogenolytisch Abspaltung der Benzylschutzgruppe bei 1 atm. Als Katalysator diente Palladium auf Aktivkohle. Die Reinigung erfolgte mittels Ausfällung aus einem Aceton/Cyclohexan-Gemisch (3:7 V/V) und lieferte die Hydroxamsäure **29** mit einer Ausbeute von 49%.

Die Veresterung der Carbonsäure **67** erfolgte unter Verwendung von Thionylchlorid in Methanol bei 0 °C. Nach der Aufarbeitung und Reinigung wurde der Methylester **68** mit einer ausgezeichneten Ausbeute erhalten (98%).

Für die Darstellung des Hydrazidderivats **69** wurde ebenfalls die Carbonsäure **67** als Edukt verwendet. Diese wurde durch Oxalylchlorid als Carbonsäurechlorid aktiviert und *in situ* mit Hydrazinhydrat umgesetzt. Das gewünschte Produkt **69** konnte nach der Aufarbeitung und Reinigung mit einer 42%igen Ausbeute erhalten werden.

Die Ergebnisse

Abbildung 35 zeigt zusammenfassend die synthetisierten Derivate, deren IC₅₀- und CC₅₀-Werte sowie die entsprechenden Selektivitätsindices für die drei synthetisierten Derivate.

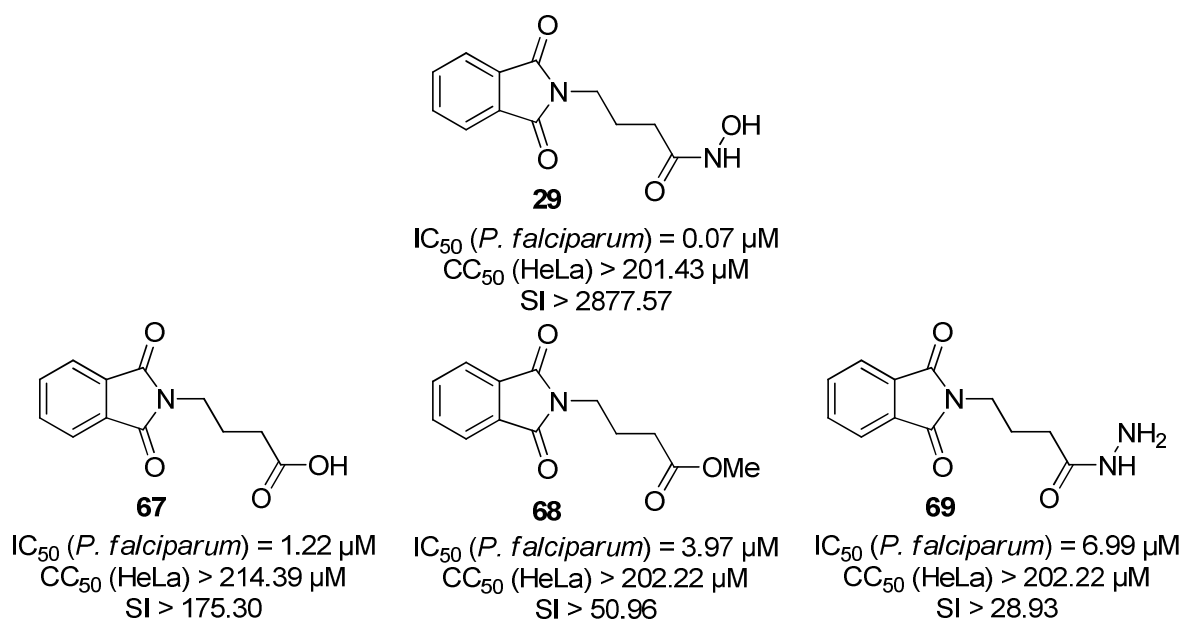


Abbildung 35: Veränderung der Wirksamkeit in Abhängigkeit von der funkt. Gruppe.

Ausgehend von der Hydroxamsäure **29** ($IC_{50} = 0.07 \mu M$) erfolgte die Derivatisierung. Sowohl das Esterderivat **68** ($IC_{50} = 3.97 \mu M$) als auch die entsprechende Carbonsäure **67** ($IC_{50} = 1.22 \mu M$) weisen herabgesetzte antiplasmodiale Aktivität im Vergleich zu der Verbindung **29** auf. Innerhalb der Reihe besitzt das Hydrazidderivat **69** ($IC_{50} = 6.99 \mu M$) die geringste Wirkung gegen *P. falciparum*.

Keines der drei untersuchten Derivate besitzt ausgeprägte zytotoxische Eigenschaften oder eine inhibitorische Wirkung auf gram+ und gram- Bakterien (**Tabelle 14**).

Tabelle 14: Weitere Testergebnisse für die Verbindungen 29, 67, 68 und 69.

Substanz	Wachstumsinhibition		Wachstumsinhibition	
	<i>P. falciparum</i> 144 h [%]		Hemmhof Ø [cm]	
	1 μM	10 μM	<i>E. coli</i> AS19	<i>B. sub</i> PY79
29	50.7	98.4	0.30	0.00
67	43.0	97.2	0.20	0.00
68	1.5	86.2	0.20	0.00
69	6.2	62.7	0.00	0.00

Aus den vorliegenden Ergebnissen wird ersichtlich, dass die Anwesenheit der Hydroxamsäurefunktion für die *in vitro*-Aktivität gegen *P. falciparum* essenziell ist. Der Austausch gegen eine andere funktionelle Gruppe führt zu einer deutlichen Reduzierung der antiplasmodialen Wirkung. Dieses Ergebnis belegt die Ausgangsthese, dass die Wirksamkeit der Substanz **29** gegen *P. falciparum* aus der Inhibition der Peptiddeformylase resultiert, da die Hydroxamsäurefunktion einen sehr potenten Metallanker darstellt. Die Carbonsäure sowie der Methylester sind hingegen nicht in der Lage, ähnlich stark an das Eisenion zu binden, wodurch die verminderte Wirksamkeit erklärt werden könnte. Des Weiteren besteht auch bei dieser Verbindungsklasse die Möglichkeit, dass die Carbonsäure- sowie die Esterfunktion unter den Testbedingungen als Carboxylat-Ionen vorliegen. Aufgrund der hohen Polarität dieser funktionellen Gruppe und der somit geringen Membrangängigkeit können diese nur schwer bis in den Apikoplasten vordringen, was ebenfalls negative Auswirkungen auf die antiplasmodiale Aktivität hätte. Die Hydrazidfunktion stellt innerhalb der Derivatreihe den schwächsten Metallanker dar, wodurch die entsprechende Verbindung **69** die geringste antiplasmodiale Aktivität besitzt.

Aufgrund dieser Erkenntnisse wurde im weiteren Verlauf die Hydroxamsäurefunktion als funktionelle Gruppe beibehalten und der Einfluss unterschiedlicher Substituenten sowie der Länge der Alkylkette auf die antiplasmodiale Wirkung untersucht.

3.3.2 Phthalsäureimidderivate

Im folgenden Abschnitt wird untersucht, ob die viergliedrige Alkylkette für die *in vitro*-Aktivität gegen *P. falciparum* essenziell ist oder ob Verbindungen mit einer kürzeren bzw. längeren Alkylkette eine höhere antiplasmodiale Wirkung haben. Des Weiteren wird ausgetestet und analysiert, wie sich die Einführung eines Substituenten in das aromatische System auf die biologische Aktivität auswirkt.

Die Synthese

Die Darstellung der Phthalsäureimidderivate erfolgte analog der in **Schema 7** gezeigten Route. Um die diversen Derivate zu erhalten, wurden unterschiedlich langkettige Aminosäuren sowie verschiedene Phthalsäureanhydridderivate als Edukte eingesetzt.

Die Ergebnisse

Alle synthetisierten Phthalsäureimidderivate wurden hinsichtlich ihrer biologischen Aktivität untersucht. Von besonderem Interesse waren auch hier die *in vitro*-Aktivität am multiresistenten *P. falciparum* Dd2-Stamm sowie die Zytotoxizität dieser Substanzen.

Da sich der Wirkstoff **29** bei den bisherigen Untersuchungen als die wirksamste Substanz erwiesen hat, bildet sie erneut den Standard für die Einordnung der Testergebnisse der folgenden Derivate.

Um beurteilen zu können, welchen Einfluss die Länge der Alkylkette auf die *in vitro*-Aktivität gegen *P. falciparum* hat, wurde Phthalsäureanhydrid (**65**) mit 6-Aminohexansäure, mit β -Alanin sowie mit Glycin umgesetzt und die so erhaltenen Carbonsäuren in die entsprechenden Hydroxamsäuren **71**, **72** und **73** überführt. Die Ergebnisse der biologischen Testungen sind in **Abbildung 36** und

Tabelle 15 zusammengefasst.

Ausgangspunkt der Derivatisierung ist erneut die Hydroxamsäure **29** mit einem IC_{50} -Wert von $0.07 \mu M$. Die Verkürzung der Alkylkette um eine Methyleneinheit bewirkt eine deutliche Verschlechterung der antiplasmodialen Aktivität (**72**: $IC_{50} = 1.60 \mu M$). Wird die

Alkylkette um eine weitere CH₂-Gruppe verkürzt, verschwindet die Wirksamkeit gegen *P. falciparum* vollständig. In den Vorversuchen konnte für die Hydroxamsäure **73** lediglich eine geringe Wachstumsinhibition beobachtet werden, weshalb für dieses Derivat kein IC₅₀-Wert bestimmt wurde. Die Verlängerung der ursprünglich viergliedrigen Alkylkette um zwei Methyleinheiten bewirkt ebenfalls eine Verschlechterung der antiplasmodialen Aktivität als auch der Zytotoxizität (**71**: IC₅₀ = 5.64 µM; CC₅₀ = 80.35 µM).

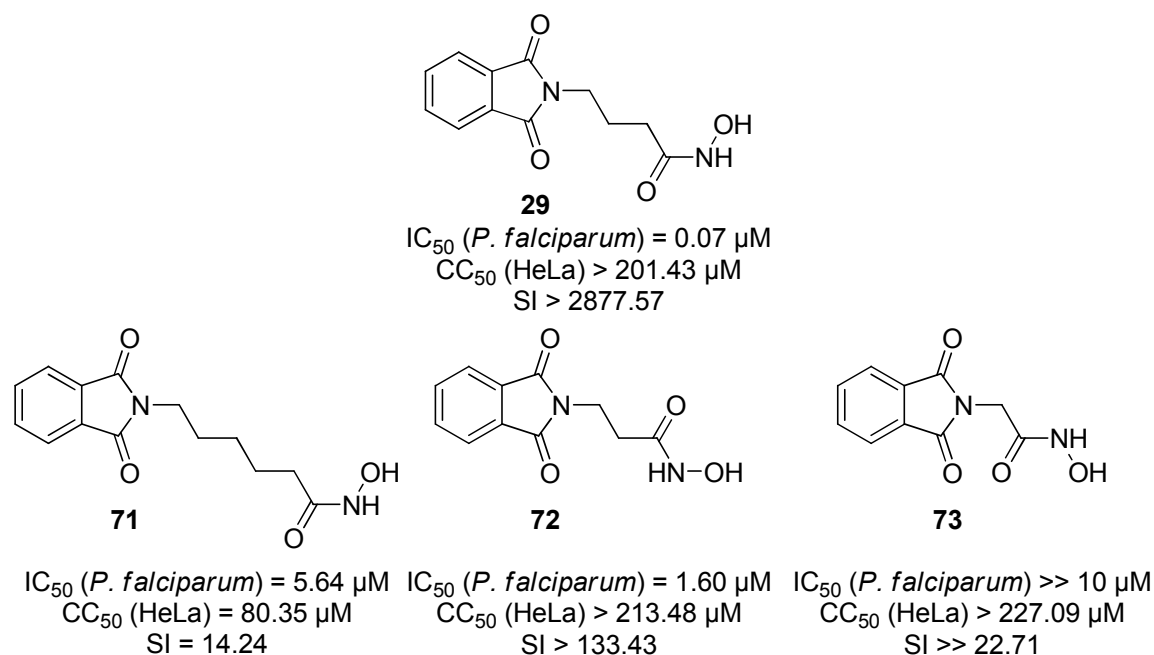


Abbildung 36: Veränderung der Wirksamkeit in Abhängigkeit von der Alkylkettenlänge.

Die kürzerkettigen Derivate **72** und **73** besitzen keine zytotoxischen Eigenschaften und zeigen keine Wachstumsinhibition auf gram+ und gram- Bakterien (**Tabelle 15**).

Die vorliegenden Daten zeigen, dass die Kettenlänge für die *in vitro*-Aktivität gegen *P. falciparum* essenziell ist. Hierbei wird ersichtlich, dass das Abweichen von der ursprünglich verwendeten Distanz zwischen dem aromatischen System und der Hydroxamsäurefunktion mit einem Verlust an Aktivität einhergeht. Dabei ist besonders hervorzuheben, dass die *in vitro*-Aktivität gegen *P. falciparum* mit der Fähigkeit zur Inhibition von HDACs korreliert. Die sechsgliedrige Verbindung **71** ist mit einem IC₅₀-Wert von 0.12 µM ein deutlich besserer HDAC-Inhibitor als der Wirkstoff **29** (IC₅₀ (HDAC) = 18.82 µM).^[175] Im Gegensatz dazu ist die Substanz **71** jedoch deutlich weniger wirksam gegen *P. falciparum* (**71**: IC₅₀ = 5.64 µM; **29**: IC₅₀ = 0.07 µM). Diese Ergebnisse zeigen,

dass die ausgezeichnete *in vitro*-Aktivität des Wirkstoffes **29** kaum aus dessen inhibitorischer Eigenschaft gegen HDACs resultiert.

Tabelle 15: Weitere Testergebnisse für die Verbindungen **29**, **71**, **72** und **73**.

Substanz	Wachstumsinhibition		Wachstumsinhibition	
	<i>P. falciparum</i> 144 h [%]		Hemmhof Ø [cm]	
	1 µM	10 µM	<i>E. coli</i> AS19	<i>B. sub</i> PY79
29	50.7	98.4	0.30	0.00
71	12.2	91.2	0.20	0.00
72	37.0	85.8	0.20	0.00
73	21.4	15.4	0.30	0.00

Aufgrund der oben dargelegten Ergebnisse wurde die ursprüngliche Kettenlänge für die weiteren synthetisierten Derivate beibehalten und untersucht, welchen Einfluss die Einführung eines Substituent am aromatischen Ringsystem auf die *in vitro*-Aktivität gegen *P. falciparum* hat.

Dazu wurden die in **Abbildung 37**, **Abbildung 38** und **Abbildung 39** gezeigten Derivate **74-81** aus den kommerziell erhältlichen Phthalsäureanhydriden entsprechend **Schema 7** synthetisiert und biologischen Testungen unterzogen.

Zunächst wurde untersucht, wie sich ein Substituent mit einem mesomeren Effekt auf die Wirksamkeit der jeweiligen Verbindung auswirkt.

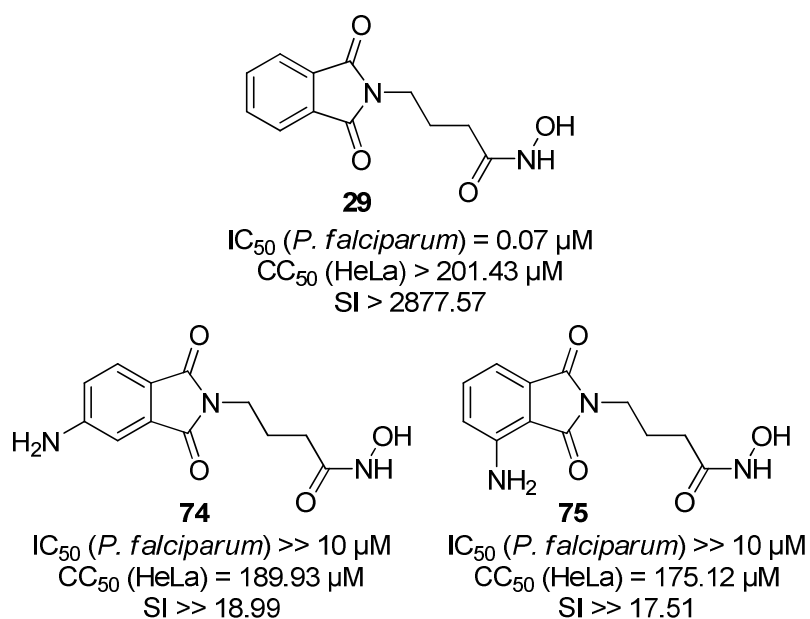


Abbildung 37: Veränderung der Wirksamkeit durch Substituenten mit +M-Effekt.

Die Einführung einer Aminofunktion, die einen +M-Effekt besitzt, führt zu einem vollständigen Verlust der antiplasmodialen Aktivität (**74** und **75**, **Tabelle 16**). Dabei macht es keinen Unterschied, ob sich der Substituent in 3- oder 4-Position befindet.

Tabelle 16: Weitere Testergebnisse für die Verbindungen **29**, **74**, **75**, **67**, **76** und **77**.

Substanz	Wachstumsinhibition		Wachstumsinhibition	
	<i>P. falciparum</i> 144 h [%]		Hemmhof Ø [cm]	
	1 µM	10 µM	<i>E. coli</i> AS19	<i>B. sub</i> PY79
29	50.7	98.4	0.30	0.00
74	0.0	0.0	0.00	0.00
75	0.0	0.0	0.20	0.00
67	43.0	97.2	0.20	0.00
76	16.1	23.0	0.40	0.00
77	2.9	0.0	0.30	0.00

Ebenso zeigen die Nitroderivate **76** und **77** keine *in vitro*-Aktivität gegen *P. falciparum*. Auch bei den NO₂-Gruppen, die einen ausgeprägten –M-Effekt besitzen, ergibt sich durch die Positionierung am aromatischen Ringsystem kein Unterschied auf die biologische Aktivität. Da die Carbonsäuren **76** und **77** bereits einen so deutlichen Aktivitätsverlust im Vergleich zu dem unsubstituierten Derivat **67** zeigen, wurde auf die Synthese der entsprechenden Hydroxamsäuren verzichtet.

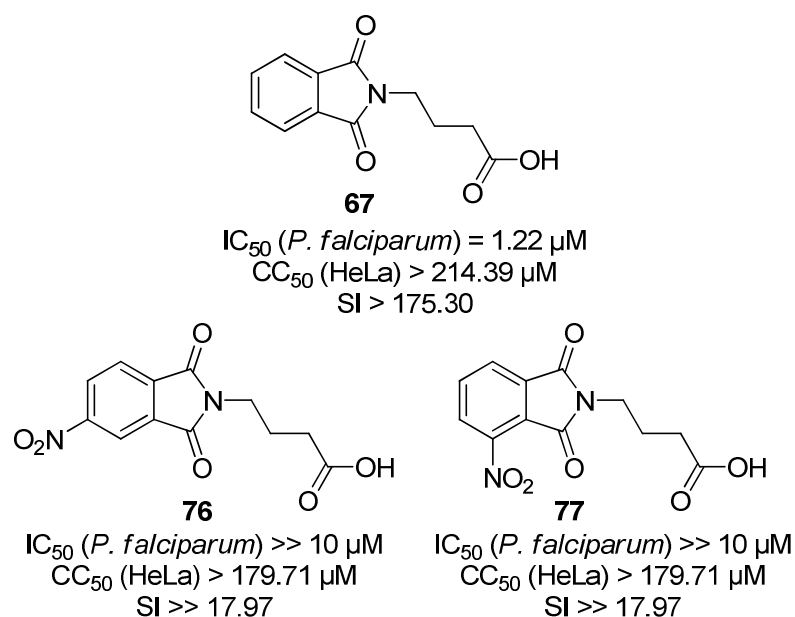


Abbildung 38: Veränderung der Wirksamkeit durch Substituenten mit -M-Effekt.

Im nächsten Schritt wurde untersucht, ob sich ein Substituent mit einem induktiven Effekt am aromatischen Ring positiv auf die Wirksamkeit gegen *P. falciparum* auswirkt.

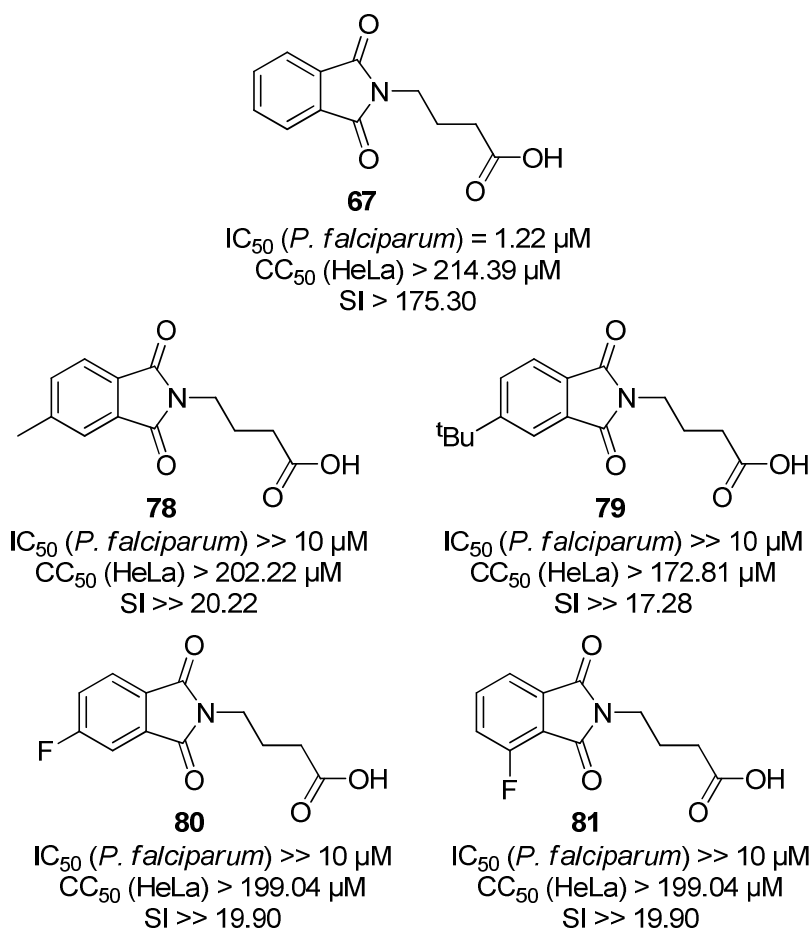


Abbildung 39: Veränderung der Wirksamkeit durch Substituenten mit +I- und –I-Effekt.

Die erhaltenen Testergebnisse zeigen, dass das Einführen eines Substituenten mit einem induktiven Effekt zu einem vollständigen Aktivitätsverlust führt. Dabei macht es keinen Unterschied, ob die Substituenten einen +I-Effekt (**78** und **79**) oder einen –I-Effekt (**80** und **81**) besitzen (**Tabelle 17**).

Tabelle 17

Da die Carbonsäuren **78**, **79**, **80** und **81** bereits einen deutlichen Aktivitätsverlust im Vergleich zu dem unsubstituierten Derivat **67** zeigen, wurde auf die Synthese der entsprechenden Hydroxamsäuren verzichtet.

Keines der vier untersuchten Derivate besitzt ausgeprägte zytotoxische Eigenschaften, dieses wird anhand der CC_{50} -Werte, die alle im mikromolaren Bereich liegen, belegt.

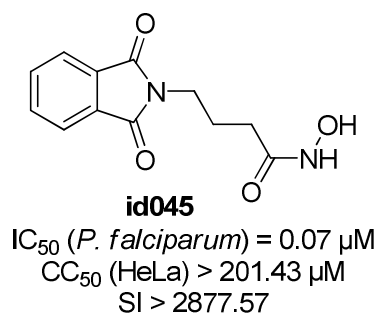
Tabelle 17: Weitere Testergebnisse für die Verbindungen 67, 78, 79, 80 und 81.

Substanz	Wachstumsinhibition		Wachstumsinhibition	
	<i>P. falciparum</i> 144 h [%]		Hemmhof Ø [cm]	
	1 µM	10 µM	<i>E. coli</i> AS19	<i>B. sub</i> PY79
67	43.0	97.2	0.20	0.00
78	1.7	3.1	0.30	0.00
79	5.1	3.6	0.00	0.30
80	0.0	9.6	0.00	0.00
81	4.7	11.7	0.00	0.00

Aus den vorliegenden Daten wird ersichtlich, dass das Einführen eines Substituenten an das aromatische Ringsystem zu einer drastischen Reduzierung der *in vitro*-Aktivität gegen *P. falciparum* führt. Dabei macht es keinen Unterschied, ob die Substituenten einen mesomeren (+M und –M) oder induktiven (+I und –I) Effekt besitzen.

3.3.3 Zusammenfassung

Im Mittelpunkt dieses Abschnitts standen die Strukturmodifikationen des Wirkstoffs **29**. Dieser ist mit einem IC₅₀-Wert von 0.07 µM eine sehr wirksame Substanz gegen den multiresistenten Dd2-Stamm von *P. falciparum*. Mit einer Zytotoxizität von >201.43 µM hat die Verbindung einen ausgezeichneten Selektivitätsindex von >2877.57 (**Abbildung 40**). Anhand der aufgestellten Struktur-Wirkungs-Beziehungen für Phthalsäureimidderivate konnte gezeigt werden, dass der Wirkstoff **29** die charakteristischen Merkmale der PDF am besten adressiert und daraus resultierend die größte *in vitro*-Aktivität gegen *P. falciparum* aufweist.

Abbildung 40: Der Wirkstoff **29**. Das aktivste Phthalsäureimidderivat gegen *P. falciparum*.

Zur Etablierung der Struktur-Wirkungs-Beziehungen wurde im ersten Schritt die Hydroxamsäurefunktion gegen eine Carbonsäure-, eine Methylester- sowie eine Hydrazidfunktion ausgetauscht. Es zeigte sich, dass keine der gewählten funktionellen Gruppen als potentieller alternativer Metallanker in Frage kommt. Danach erfolgte die schrittweise Varyierung der Alkylkette. Auch hier zeigte sich, dass die Butylkette essenziell ist für die *in vitro*-Aktivität gegen *P. falciparum*. Zum Schluss konnte gezeigt werden, dass die Einführung von Substituenten mit induktiven oder mesomeren Effekten in 3- oder 4-Position zu einem vollständigen Verlust der antiplasmodialen Wirkung der synthetisierten Verbindungen führen.

4 Zusammenfassung und Ausblick

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Struktur-Wirkungs-Beziehungen für die drei Wirkstoffe **23**, **28** und **29** zu etablieren. Diese drei Verbindungen wurden von Alexander Hilbrecht im Rahmen seiner Promotion durch virtuelles Screening als potentielle Inhibitoren der Peptiddeformylase (PDF) identifiziert.^[164] Die PDFs sind essentiell für die *house-keeping*-Funktionen im Apikoplasten von Plasmodien und anderen Apicomplexa, wodurch sie einen vielversprechenden Angriffspunkt bei der Malariatherapie darstellen. Bei *in vitro*-Testungen gegen den multiresistenten Dd2-Stamm von *P. falciparum* zeigten die drei Substanzen **23**, **28** und **29** bessere IC_{50} -Werte als der PDF-Inhibitor Actinonin (**18**) (Abbildung 41).

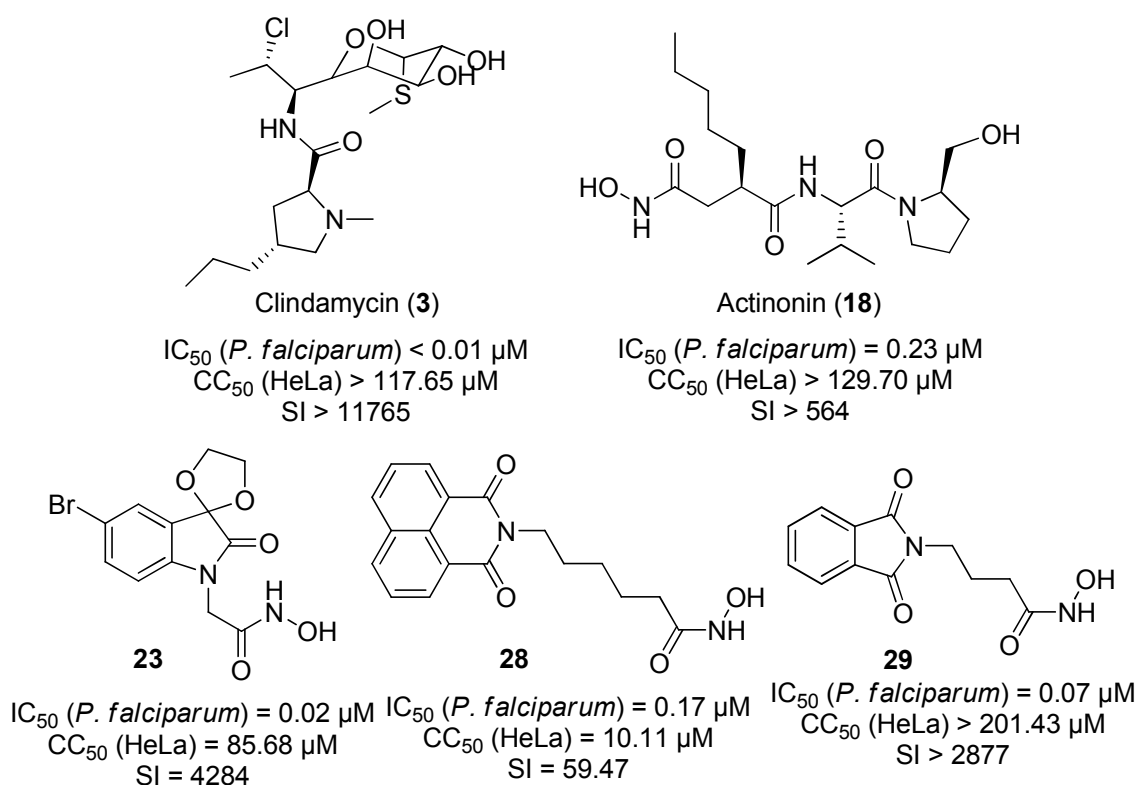


Abbildung 41: Übersicht über die aktivsten Wirkstoffe gegen *P. falciparum*.

Zur Etablierung der Struktur-Wirkungs-Beziehungen wurde zunächst für den Wirkstoff **23** eine erste Strukturvariation am Grundgerüst durchgeführt. Dabei wurde untersucht, welchen Einfluss das cyclische Acetal sowie die Carbonylfunktion am Fünfring auf die *in vitro*-Aktivität haben. Der Austausch des Acetals gegen eine weitere Carbonylgruppe

führte zu einer Abnahme der antiplasmodialen Wirksamkeit. Den gleichen Effekt hatte die Eliminierung beider Strukturelemente. Die synthetisierten Derivate mit einem Indolgrundgerüst zeigten keine wachstumshemmende Wirkung. Somit konnte belegt werden, dass die Kombination aus dem cyclischen Acetal und der Carbonylfunktion essenziell ist für die *in vitro*-Aktivität gegen *P. falciparum*. Die geometrische Anordnung der drei Sauerstoffatome scheint ideal zu sein, um die WBB-features abzudecken. Für weitere Untersuchungen der Struktur-Wirkungs-Beziehungen wurde im Verlauf der Arbeit das Indol **44** als Modellverbindung für den Wirkstoff **23** verwendet.

Im weiteren Verlauf der Arbeit wurde für die Verbindungen **44**, **28** sowie **29** jeweils im ersten Schritt die Hydroxamsäurefunktion gegen eine Carbonsäure-, eine Methylester- und eine Hydrazidfunktion ausgetauscht. Es zeigte sich durchgängig, dass der Austausch der funktionellen Gruppe mit einem Verlust der antiplasmodialen Aktivität einhergeht. Die Hydroxamsäure stellt folglich den besten Metallanker dar und wurde im weiteren Verlauf als funktionelle Gruppe beibehalten. Anschließend erfolgte bei den drei Substanzen **44**, **28** sowie **29** die Variation der Alkylkette zwischen dem Metallanker und dem aromatischen Ringsystem. Auch die so erhaltenen Derivate zeigten alle eine deutlich verminderte *in vitro*-Aktivität. So scheint die Pentylkette der Verbindung **28** die hydrophoben Merkmale der S₁'-Tasche am idealsten abdecken zu können. Im nächsten Schritt wurden bei der Modellverbindung **44** der Bromsubstituent variiert sowie bei den Wirkstoffen **28** und **29** Substituenten in das aromatische Ringsystem eingeführt. Auch hier zeigte keine der synthetisierten Verbindungen verbesserte inhibitorische Eigenschaften. Es konnte somit belegt werden, dass der Bromsubstituent der Substanz **44** am geeignetsten ist, um das hydrophobe Merkmal der S₁'-Tasche zu adressieren. Für die beiden Verbindung **28** und **29** konnte gezeigt werden, dass Substituenten am aromatischen System eine sterische Hinderung hervorrufen, die sich negativ auf die Aktivität auswirkt.

Um die getroffenen Aussagen über die Enzym-Ligand-Interaktionen zu untermauern, wäre es nötig, die gefunden drei Wirkstoffe **23**, **28** und **29** gezielt an der PfPDF zu untersuchen. Mit Hilfe der sich daraus ergebenden IC₅₀-Werte könnte endgültig geklärt werden, ob die Aktivität gegen den gesamten Parasiten ausschließlich aus der Hemmung der PDF resultiert. Eventuell könnten auch Kristallstrukturen erhalten werden, die die angenommenen Bindungsmuster bestätigen oder widerlegen. Aufgrund des zweiwertigen Eisens sind PfPDFs sehr instabil. Deshalb bedarf es für den Enzymassay einer entsprechenden Kooperation mit einer der wenigen Gruppen, die mit plasmodialer PDF arbeiten.

Die Verbindungen **23** und **29** zeigten in entsprechenden Testungen, dass sie Leberstadien von *P. berghei* inhibieren.

Sämtliche synthetisierten Derivate wurden außerdem auf ihre *in vitro*-Aktivität gegen Parasiten der Gattung *Babesia* getestet. Allerdings zeigte keine der Substanzen eine signifikante Wirkung.

Die Substanzen wurden neben ihrer Aktivität gegen Parasiten sowie ihrer zytotoxischen Wirkung auf HeLa-Zellen noch auf eine mögliche Wachstumsinhibition von Bakterien (*B. sub* PY79 wt (gram+), *E. coli* AS19 (gram-)) getestet.

Die erhaltenen Testergebnisse zeigen, dass jede der drei Hydroxamsäuren **23**, **28** und **29** eine geringere Wachstumsinhibition gegen die Bakterien aufweist als Actinonin (**18**), wodurch sie eine größere Selektivität besitzen (Tabelle 18).

Tabelle 18: Übersicht über die weiteren Testergebnisse.

Substanz	Wachstumsinhibition		Wachstumsinhibition	
	<i>P. falciparum</i> 144 h [%]		Hemmhof Ø [cm]	
	1 µM	10 µM	<i>E. coli</i> AS19	<i>B. sub</i> PY79
3	97.0	99.0	2.00	3.00
18	71.0	98.0	3.00	2.50
23	78.2	99.1	2.00	0.50
28	89.1	99.2	0.00	1.30
29	50.7	98.4	0.30	0.00

Diese Selektivität ist nötig, um ausschließlich auf die Plasmodien abzielen und bei Bakterien einer Resistenzentwicklung gegen den potentiellen Wirkstoff entgegenzuwirken.

Die drei Hydroxamsäuren **23**, **28** und **29** stellen somit sehr interessante potentielle Wirkstoffe gegen die Malaria dar, da sie gezielt auf die *housekeeping*-Funktionen des parasitären Apikoplasten wirken. Aufgrund des beobachteten *delayed death effect* könnten die Substanzen jedoch nicht alleine eingesetzt werden. Ideale Kombinationspartner wären Inhibitoren der metabolischen Funktionen im Apikoplasten, die aktuell in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Martin Schlitzer entwickelt werden.

5 Experimenteller Teil

5.1 Vorbemerkungen

Reaktionen

Soweit nicht anders angegeben, wurden alle Reaktionen unter Argonatmosphäre durchgeführt. Die Kolben und Glasgeräte wurden unter Vakuum ausgeheizt und mit Argon befüllt. Bei allen Reaktionen wurde ein Magnetrührer verwendet.

Alle kommerziell erworbenen Reagenzien wurden in der höchsten erhältlichen Reinheitsstufe ohne zusätzliche Aufreinigung eingesetzt.

Lösungsmittel

Alle Lösungsmittel wurden entweder kommerziell in absolutem Reinheitsgrad erworben und wie erhalten eingesetzt, oder in technischer Qualität erworben und vor Gebrauch destilliert.

Dünnschicht- und Säulenchromatographie

Die *Qualitative Dünnschichtchromatographie* wurde auf kieselgelbeschichteten Aluminiumfolien Alugram SIL G/UV₂₅₄ der Firma Macherey-Nagel durchgeführt. Die Detektion erfolgte mit einer UV-Lampe ($\lambda = 254 \text{ nm}$).

Die *Säulenchromatographie* wurde nach dem Prinzip der Flash-Chromatographie mit Kieselgel der Firma Macherey-Nagel (Korngröße 40 - 63 μm) bei schwachem Überdruck durchgeführt.

Kernresonanzspektroskopie

Die NMR-spektroskopischen Untersuchungen wurden in der Abteilung für NMR-Spektroskopie am Fachbereich Pharmazie der Philipps-Universität Marburg durchgeführt. ^1H NMR-Spektren wurden mit den Geräten Jeol Lambda 500 delta, Jeol Eclipse Plus (500 MHz) und Jeol JNM-GX-400 (400 MHz) aufgenommen. Die chemische Verschiebung δ ist in [ppm] und relativ zum verwendeten deuterierten Lösungsmittel angegeben, die Kopplungskonstante J in [Hz]. Als interner Standard wurde generell das zentrale Signal des eingesetzten Lösungsmittels verwendet.

Tabelle 19: Chemische Verschiebungen der deuterierten Lösungsmittel im ^1H NMR.

Lösungsmittel	δ [ppm]
CDCl_3	7.25
DMSO-d_6	2.50
TFA-d_1	11.50

Für die Signalmultiplizitäten gelten folgende Abkürzungen: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett, dd = Doppeldublett, dt = Doppeltriplett, tt = Triplett vom Triplett.

^{13}C NMR-Spektren wurden mit den Geräten Jeol Lambda 500 delta, Joel Eclipse Plus (150 MHz) und Jeol JNM-GX-400 (100 MHz) aufgenommen. Die chemische Verschiebung δ ist in [ppm] und relativ zum verwendeten deuterierten Lösungsmittel angegeben, die Kopplungskonstante J in [Hz]. Als interner Standard wurde generell das zentrale Signal des eingesetzten Lösungsmittels verwendet.

Tabelle 20: Chemische Verschiebungen der deuterierten Lösungsmittel im ^{13}C NMR.

Lösungsmittel	δ [ppm]
CDCl_3	77.0
DMSO-d_6	39.5
TFA-d_1	116.5, 164.4

Massenspektrometrie

Die massenspektrometrischen Bestimmungen wurden in der Abteilung für Massenspektrometrie am Fachbereich Pharmazie der Phillips-Universität Marburg durchgeführt. Die Massespektren wurden entweder per *Elektronenstoß-Ionisation* (EI) auf einem Variant MAT CH7a bei einer Anregungsenergie von 70 eV oder per *Elektonenspray-Ionisation* (ESI) mit einem doppelfokussierenden Sektorfeld-Massenspektrometer des Typs Micromass VG-AutoSpec gemessen. Die detektierten Massen sind jeweils als Masse/Ladungs-Verhältnis (m/z) in [u] angegeben.

Infrarotspektroskopie

Infrarotspektren wurden an einem Bruker Alpha-P Spektrometer aufgenommen. Die Verbindungen wurden als Reinsubstanzen vermessen. Die Lagen der charakteristischen Banden wurden in Wellenzahlen [cm^{-1}] angegeben und sind gekennzeichnet mit: s = stark (strong), m = mittel (medium), w = schwach (weak).

Elementaranalytik

Die Elementaranalysen wurden in der entsprechenden Abteilung am Fachbereich Pharmazie der Philipps-Universität Marburg an einem Micro Cube der Firma Elementar Analysen GmbH bestimmt.

Schmelzpunkte

Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert und wurden an einem Schmelzpunktgerät des Typs Mel-Temp[®] II der Firma Laboratory Devices Inc, USA bestimmt.

5.2 Allgemeine Versuchsvorschriften (AVV)

Die Synthesen der im Rahmen dieser Dissertation behandelten Verbindungen wurden stets nach den im Folgenden genannten allgemeinen Versuchsvorschriften (AVV) durchgeführt. Die genauen Mengenangaben, eventuelle Abweichungen von den Vorschriften sowie die genaue Reinigungsmethode werden an entsprechender Stelle genannt.

AVV1: Umsetzung von Phthalsäureanhydridderivaten mit Aminosäuren^[183]

Eine Schmelze von 1.0 eq des Phthalsäureanhydridderivats und 1.0 eq der entsprechenden Aminosäure wird 10-15 min gerührt und anschließend abgekühlt. Der entstehende Feststoff wird in DCM gelöst, mit 1M Salzsäure gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingengt.

AVV2: Veresterung von Carbonsäuren mit MeOH^[184]

Eine Lösung von 1.0 eq der Carbonsäure in MeOH (5 mL/mmol Carbonsäure) wird auf 0 °C gekühlt, langsam mit 1.2 eq Thionylchlorid (SOCl_2) versetzt, 1 - 3 h bei 0 °C gerührt und eingengt.

AVV3: Umsetzung von Naphthalsäureanhydridderivaten mit Aminosäuren**AVV3.1:**

Eine Lösung von 1.0 eq des Naphthalsäureanhydridderivats in DMF (2 mL/mmol Anhydrid) wird mit 1.0 eq der entsprechenden Aminosäure und 1.0 eq DBU versetzt und auf 85 °C erwärmt. Nach 3 - 5 h wird das Reaktionsgemisch eingengt. Der Rückstand wird mit Wasser aufgenommen und mit Salzsäure (1M) angesäuert. Der entstehende Feststoff wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

AVV3.2:^[185]

Eine Lösung von 1.0 eq des Naphthalsäureanhydridderivats, 3.0 eq der entsprechenden Aminosäure und 3.1 eq Triethylamin (TEA) in EtOH (30 mL/mmol Anhydrid) wird 3 h refluxiert. Das Reaktionsgemisch wird eingengt und mit 1M Salzsäure angesäuert. Der entstehende Feststoff wird aus EtOH umkristallisiert.

AVV3.3:^[186]

Eine Suspension von 1.0 eq des Naphthalsäureanhydridderivats und 1.0 eq der entsprechenden Aminosäure in EtOH (10mL/mmol Anhydrid) wird bis zur Klärung refluxiert und auf RT abgekühlt. Der entstehende Feststoff wird aus EtOH umkristallisiert.

AVV4: Umsetzung von 5-Bromisatin mit Carbonsäuren^[187]

Eine Lösung von 1.0 eq 5-Bromisatin in einer 2M NaOH-Lösung (4 mL/mmol 5-Bromisatin) wird mit 1.5 eq der entsprechenden Carbonsäure in einer 0.1M Na₂CO₃-Lösung (4 mL/mmol 5-Bromisatin) versetzt und für 7 h refluxiert. Das Reaktionsgemisch wird mit konz. Salzsäure angesäuert und auf 0 °C gekühlt. Der entstehende Feststoff wird abgesaugt und mit einer 10%igen Na₂CO₃-Lösung versetzt. Bei dem verbleibenden Feststoff handelt es sich um nicht umgesetztes 5-Bromisatin. Er wird abgesaugt. Das Filtrat wird angesäuert und mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und eingengt.

AVV5: Acetalbildung^[176]

Eine Lösung von 1.0 eq 5-Bromisatin in Toluol (5 mL/mmol 5-Bromisatin) wird mit 1.2 eq Ethylenglycol und 1.0 eq *p*-Methylbenzensulfonsäure (*p*-TsOH) versetzt und 6 d am Wasserabscheider refluxiert. Die Reinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie.

AVV6: N-Alkylierung und Esterverseifung^[177]

Eine Suspension von 1.5 eq Natriumhydrid (NaH) in DMF (1 mL/mmol Amin) wird auf 0 °C gekühlt und mit einer Lösung von 1.0 eq des entsprechendenamins in DMF (1 mL/mmol Amin) versetzt. Nach 45 min bei 0 °C wird eine Lösung von 1.3 eq des Esters in DMF (1 mL/mmol Amin) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 3 h bei RT gerührt, mit Wasser versetzt und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1M Salzsäure und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Das erhaltene Produkt wird ohne weitere Reinigung in Dioxan/1M NaOH (1:1 V/V) gelöst und 1 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird bis zur wässrigen Phase eingeeengt und mit 1M Salzsäure angesäuert. Der entstehende Feststoff wird abgesaugt und getrocknet.

AVV7: Darstellung von Hydroxamsäuren**AVV7.1: Umsetzung von Carbonsäuren mit *O*-tert-Butyldimethylsilylhydroxylamin und direkte Abspaltung der *O*-tert-Butylsilylschutzgruppe^[177]**

Eine Lösung von 1.0 eq der entsprechenden Carbonsäure, 1.0 eq *O*-tert-Butyldimethylsilylhydroxylamin (TBSO-NH₂), 1.0 eq Hydroxybenzotriazol (HOBt) und 1.0 eq *N*-Ethylmorpholin (NEM) in DMF (20 mL/mmol Carbonsäure) wird auf 0 °C gekühlt und mit 1.1 eq EDC·HCl versetzt. Nach 1 h bei 0 °C wird das Reaktionsgemisch auf RT erwärmt, 18 h gerührt, mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF, 1M in THF, 2 mL/mmol Carbonsäure) versetzt, 2 - 4 h bei RT gerührt, mit Wasser verdünnt und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaHCO₃-Lösung, 1M HCl und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Die Hydroxamsäure wird aus Aceton/Cyclohexan (3:7 V/V) ausgefällt.

AVV7.2: Umsetzung von Estern mit Hydroxylamin Hydrochlorid^[182]

Eine Lösung von 1.0 eq des Esters in MeOH (4 mL/mmol Ester) wird mit 1.2 eq Hydroxylamin Hydrochlorid sowie 1.5 eq NaOH versetzt und 5 - 24 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser verdünnt und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und bis zum Kristallisationspunkt eingeeengt. Der entstehende Feststoff wird aus EtOAc umkristallisiert.

AVV7.3: Aktivierung von Carbonsäuren mit Oxalylchlorid und deren direkte Umsetzung mit *O*-Benzylhydroxylamin

Eine Lösung von 1.0 eq der entsprechenden Carbonsäure in DCM (3 mL/mmol Carbonsäure) wird mit 1.5 eq Oxalylchlorid und DMF (kat. Menge) versetzt. Nach 2 h bei RT werden die flüchtigen Bestandteile und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird mit einer Lösung von 1.5 eq *O*-Benzylhydroxylamin und 1.5 eq TEA in DCM (3 mL/mmol Carbonsäure) versetzt. Nach 5 h wird die Lösung mit DCM verdünnt, mit 1M Salzsäure und ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, eingeeengt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

AVV7.4: Hydrogenolytische Abspaltung einer *O*-Benzylschutzgruppe

Eine Suspension von 1.0 eq der entsprechenden *O*-Benzyl-geschützten Verbindung und 10 Gew.-% Pd/Aktivkohle (10% Pd) in MeOH wird 2 - 3 h unter H₂-Atmosphäre bei RT gerührt. Die Lösung wird vom Katalysator abgetrennt und eingeeengt. Die Hydroxamsäure wird aus Aceton/Cyclohexan (3:7 V/V) ausgefällt.

AVV8: Darstellung von Hydraziden**AVV8.1: Aktivierung von Carbonsäuren mit Oxalylchlorid und deren direkte Umsetzung mit Hydrazinhydrat und TEA**

Eine Lösung von 1.0 eq der entsprechenden Carbonsäure in DCM (2 mL/mmol Carbonsäure) wird mit 1.5 eq Oxalylchlorid und DMF (kat. Menge) versetzt. Nach 2 h bei RT werden die flüchtigen Bestandteile und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird bei 0 °C mit einer Lösung von 1.5 eq Hydrazinhydrat und 1.5 eq Triethylamin (TEA) in DCM (3 mL/mmol Carbonsäure) versetzt. Nach 3 h bei 0 °C wird die Lösung mit DCM verdünnt und mit 1M Salzsäure versetzt. Der entstehende Feststoff wird abgesaugt und umkristallisiert.

AVV8.2: Umsetzung von Estern mit Hydrazinhydrat

Eine Lösung von 1.0 eq des Esters im entsprechenden Alkohol (5 mL/mmol Ester) wird mit 2.0 eq Hydrazinhydrat versetzt und 3 h refluxiert. Das Reaktionsgemisch wird eingeeengt und der entstehende Feststoff aus MeOH umkristallisiert.

AVV8.3: Aktivierung von Carbonsäuren als gemischte Anhydride und deren direkte Umsetzung mit Hydrazinhydrat

Eine Lösung von 1.0 eq der entsprechenden Carbonsäure und 2.3 eq *N*-Ethylmorpholin (NEM) in DMF (5 mL/mmol Carbonsäure) wird auf -15 °C gekühlt und mit 1.0 eq Chlormeisensäureisobutylester versetzt. Nach 15 min wird 1.0 eq Hydrazinhydrat zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 6 h bei RT gerührt. Der entstehende Feststoff wird abgesaugt und getrocknet.

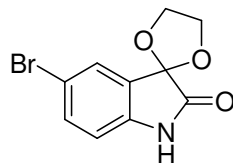
AVV8.4: Aktivierung von Carbonsäuren mit Oxalylchlorid und deren direkte Umsetzung mit Hydrazinhydrat-Lösung (80%ig)

Eine Lösung von 1.0 eq der entsprechenden Carbonsäure in DCM (14 mL/mmol Carbonsäure) wird mit 1.5 eq Oxalylchlorid und DMF (in kat. Mengen) versetzt. Nach 2 h bei RT werden die flüchtigen Bestandteile und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird bei 0 °C mit einer Lösung von 2.0 eq Hydrazinhydrat-Lösung (80%ig in Wasser) in THF (14 mL/mmol Carbonsäure) versetzt. Nach 3 h bei RT wird die Lösung mit Wasser versetzt. Der entstehende Feststoff wird abgesaugt und getrocknet.

5.3 Synthesen der Verbindungen

5.3.1 Indolderivate

5'-Bromspiro[[1,3]dioxolan-2,3'-indolin]-2'-on (32)



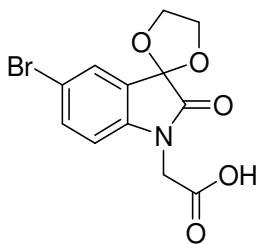
$C_{10}H_8BrNO_3$
Exact Mass: 268,9688
Mol. Wt.: 270,0794

Das Produkt **32** wird nach AVV5 aus 5-Bromisatin (3.00 g, 13.3 mmol), Ethylenglycol (0.89 mL, 15.9 mmol) und *p*-TsOH (2.53 g, 13.3 mmol) synthetisiert, mittels Säulenchromatographie (EtOAc/2-Methylpentan = 1:1) gereinigt und als weißer Feststoff (2.38 g, 8.80 mmol, 66%) erhalten.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 4.24-4.35 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-O), 6.81 (dd, J = 7.8, 0.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.50-7.54 (m, 2H, H_{Ar}), 10.57 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 65.7 (O-CH₂-CH₂-O), 101.2 (C_{Ar}), 112.5 (CH_{Ar}), 113.9 (C_{Ar}), 127.1 (C), 127.7 (CH_{Ar}), 134.2 (CH_{Ar}), 142.0 (C_{Ar}), 173.8 (C(O)).

Da es sich bei **32** um eine Zwischenstufe handelt, wurden zur Charakterisierung lediglich 1H und ^{13}C NMR-Spektren aufgenommen.

(5'-Brom-2'-oxospiro[[1,3]dioxolan-2,3'-indolin]-1'-yl)ethansäure (35) (Schl-25108)

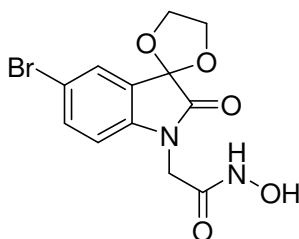


$C_{12}H_{10}BrNO_5$
Exact Mass: 326,9742
Mol. Wt.: 328,1155

Das Produkt **35** wird nach AVV6 aus **32** (500 mg, 1.85 mmol), NaH (66 mg, 2.78 mmol) und Bromethansäuremethylester (229 μ L, 2.41 mmol) als beiger Feststoff (271 mg, 826 μ mol, 45%) erhalten.

Smp.: 77 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 4.29-4.36 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-O), 4.41 (s, 2H, CH₂-C(O)), 7.01-7.06 (m, 1H, *H*_{Ar}), 7.58-7.66 (m, 2H, *H*_{Ar}), 13.16 (s, 1H, OH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 40.8 (CH₂-C(O)), 65.8 (O-CH₂-CH₂-O), 100.9 (*C*_{Ar}), 111.9 (CH_{Ar}), 114.8 (*C*_{Ar}), 126.3 (CH_{Ar}), 127.4 (C), 134.1 (CH_{Ar}), 142.7 (*C*_{Ar}), 168.6 (C(O)-N), 172.0 (C(O)-OH); IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3064 (w), 2921 (w), 2853 (w), 1707 (s), 1613 (m), 1489 (m), 1432 (m), 1371 (m), 1179 (s), 1145 (m), 1028 (m), 813 (m), 748 (m), 718 (m), 616 (m), 569 (m), 529 (m), 459 (m); MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 329 (48) [*M*]⁺, 327 (47), 301 (24), 299 (43), 256 (100) [C₉H₅BrNO₃]⁺, 254 (96), 243 (25), 241 (26), 229 (32), 40 (39); HRMS (EI): *m/z* berechnet für C₁₂H₁₀BrNO₅ [*M*]⁺: 326.9742, gefunden: 326.9755.

(5'-Brom-2'-oxospiro[[1,3]dioxolan-2,3'-indolin]-1'-yl)-*N*-hydroxyethanamid (23)
(Schl-25115)



C₁₂H₁₁BrN₂O₅
Exact Mass: 341,9851
Mol. Wt.: 343,1301

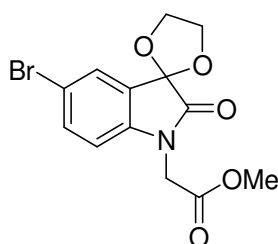
Das Produkt **23** wird nach AVV7.1 aus **35** (250 mg, 762 μ mol), HOBt (103 mg, 762 μ mol), TBSO-NH₂ (113 mg, 762 μ mol), NEM (96.4 μ L, 762 μ mol) und EDC·HCl (160 mg, 838 μ mol) als weißer Feststoff (37 mg, 108 μ mol, 14%) erhalten.

Smp.: 169 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 4.19 (s, 2H, CH₂-C(O)), 4.28-4.36 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-O), 6.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, *H*_{Ar}), 7.58-7.63 (m, 2H, *H*_{Ar}), 9.00 (s, 1H, C(O)-NH-OH), 10.84 (s, 1H, NH-OH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 39.9 (CH₂-C(O)), 65.8 (O-CH₂-CH₂-O), 100.9 (*C*_{Ar}), 111.9 (CH_{Ar}), 114.7 (*C*_{Ar}), 126.3 (CH_{Ar}), 127.3 (C), 134.0 (CH_{Ar}), 143.0 (*C*_{Ar}), 163.0 (C(O)-N), 172.0 (C(O)-NH); IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3262 (m), 2897 (w), 1719 (m), 1668 (s), 1611 (m), 1486 (m), 1434 (m), 1367 (m), 1288 (m), 1181 (m), 1034 (s), 883 (m), 817 (m), 754 (m), 697 (m), 618 (m), 537 (m), 450 (m);

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 342 (3) $[M]^+$, 271 (19), 269 (24), 256 (27), 254 (22), 244 (14), 243 (82), 241 (100) $[C_8H_3BrNO_3]^+$, 199 (36), 197 (27); Elementaranalytik: berechnet für $C_{12}H_{11}BrN_2O_5$ (Mol.Wt. = 343.13): 42.00% C, 3.23% H, 8.16% N, 23.29% Br; gefunden: 42.54% C, 3.542% H, 8.04% N, 23.28% Br.

Der Schmelzpunkt und das 1H NMR-Spektrum stimmen mit den literaturbekannten Daten überein (Smp.: 163-164 °C).^[188]

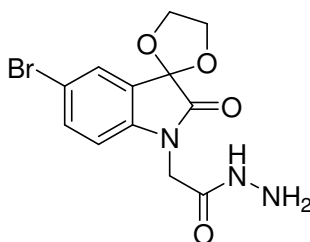
Methyl-(5'-brom-2'-oxospiro[[1,3]dioxolan-2,3'-indolin]-1'-yl)ethanoat (34**)**
(Schl-25120)



$C_{13}H_{12}BrNO_5$
Exact Mass: 340,9899
Mol. Wt.: 342,1421

Das Produkt **34** wird nach AVV2 aus **35** (150 mg, 457 μ mol) und $SOCl_2$ (33.3 μ L, 457 μ mol) als gelber Feststoff (155 mg, 453 μ mol, 99%) erhalten.

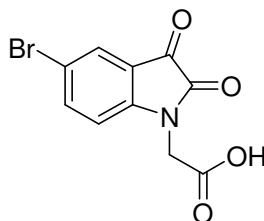
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 3.68 (s, 3H, O- CH_3), 4.31-4.35 (m, 4H, O- CH_2-CH_2 -O), 4.54 (s, 2H, $CH_2-C(O)$), 7.04-7.07 (m, 1H, H_{Ar}), 7.60-7.63 (m, 2H, H_{Ar}); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 40.7 ($CH_2-C(O)$), 52.4 (O- CH_3), 65.9 (O- CH_2-CH_2 -O), 100.9 (C_{Ar}), 112.0 (CH_{Ar}), 115.1 (C_{Ar}), 126.3 (CH_{Ar}), 127.5 (C), 134.2 (CH_{Ar}), 142.5 (C_{Ar}), 167.9 ($C(O)-N$), 172.1 ($C(O)-O$); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2917 (w), 1731 (s), 1612 (m), 1434 (m), 1285 (m), 1176 (s), 1028 (m), 942 (m), 812 (m), 745 (m), 568 (m); MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 341 (35) $[M]^+$, 328 (15), 326 (15), 315 (34), 313 (35), 256 (96), 254 (100) $[C_9H_6BrNO_3]^+$, 211 (27), 209 (29), 98 (13); HRMS (EI): m/z berechnet für $C_{13}H_{12}BrNO_5$ $[M]^+$: 340.9899, gefunden: 340.9890.

(5'-Brom-2'-oxospiro[[1,3]dioxolan-2,3'-indolin]-1'-yl)ethanohydrazid (36)**(Schl-25210)**

$C_{12}H_{12}BrN_3O_4$
 Exact Mass: 341,0011
 Mol. Wt.: 342,1454

Das Produkt **36** wird nach AVV8.2 aus **34** (630 mg, 1.84 mmol) und Hydrazinhydrat (179 μ L, 3.68 mmol) als gelber Feststoff (483 mg, 1.41 mmol, 77%) erhalten.

Smp.: 121 °C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 4.23 (s, 2H, CH_2 -C(O)), 4.27 (s, 2H, NH-NH $_2$), 4.30-4.34 (m, 4H, O- CH_2 - CH_2 -O), 6.90-6.92 (m, 1H, H_{Ar}), 7.56-7.61 (m, 2H, H_{Ar}), 9.38 (s, 1H, NH-NH $_2$); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 40.6 (CH_2 -C(O)), 65.8 (O- CH_2 - CH_2 -O), 100.9 (C_{Ar}), 111.9 (CH_{Ar}), 114.6 (C_{Ar}), 126.3 (C_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 134.0 (CH_{Ar}), 143.1 (C_{Ar}), 165.4 (C(O)-N), 172.0 (C(O)-NH); IR (ATR): ν (cm $^{-1}$) = 3330 (m), 2923 (m), 1721 (s), 1614 (m), 1186 (s), 1049 (m), 974 (m), 946 (m), 807 (m), 616 (m), 557 (s); MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 343 (25) $[M]^+$, 341 (28), 315 (32), 313 (56), 256 (84), 254 (100) $[C_{10}H_7BrNO_2]^+$, 227 (28), 212 (56), 210 (31); HRMS (EI): m/z berechnet für $C_{12}H_{12}BrN_3O_4$ $[M]^+$: 341.0012, gefunden: 341.0011.

(5-Brom-2,3-dioxoindol-1-yl)ethansäure (38) (Schl-25063)

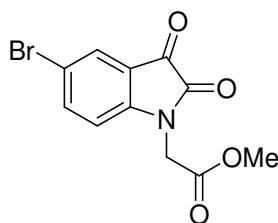
$C_{10}H_6BrNO_4$
 Exact Mass: 282,948
 Mol. Wt.: 284,0629

Das Produkt **38** wird nach AVV4 aus 5-Bromisatin (2.00 g, 8.93 mmol) und Chloresäure (1.27 g, 13.4 mmol) als oranger Feststoff (596 mg, 2.10 mmol, 24%) erhalten.

Smp.: 152 °C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 4.51 (s, 2H, CH_2 -C(O)), 7.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.76 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.86 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 13.25

(s, 1H, OH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 41.3 ($\text{CH}_2\text{-C(O)}$), 113.3 (CH_{Ar}), 115.3 (C_{Ar}), 118.9 (C_{Ar}), 126.8 (CH_{Ar}), 140.1 (CH_{Ar}), 149.5 (C_{Ar}), 157.6 (C(O)), 168.6 (C(O)), 181.5 (C(O)); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3065 (w), 2936 (w), 2656 (w), 1704 (s), 1603 (m), 1470 (m), 1436 (m), 1333 (m), 1255 (m), 1168 (m), 1125 (m), 1051 (m), 835 (m), 711 (m), 621 (m), 523 (m), 463 (m); MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 285 (91) $[\text{M}]^+$, 283 (100), 257 (19), 255 (24), 229 (37), 227 (55), 213 (37), 212 (97), 211 (36), 210 (93); HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{BrNO}_4$ $[\text{M}]^+$: 282.9480, gefunden: 282.9493.

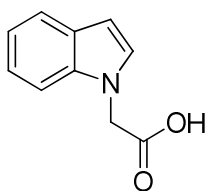
Methyl-(5-brom-2,3-dioxindolin-1-yl)ethanoat (**39**) (Schl-25061)



$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{BrNO}_4$
Exact Mass: 296,9637
Mol. Wt.: 298,0895

Das Produkt **39** wird nach AVV2 aus **38** (300 mg, 1.06 mmol) und SOCl_2 (90 μL , 1.27 mmol) als oranger Feststoff (281 mg, 943 μmol , 89%) erhalten.

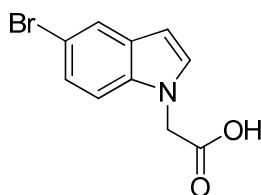
Smp.: 153 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 3.71 (s, 3H, O- CH_3), 4.63 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-C(O)}$), 7.20 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.77 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.87 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H, H_{Ar}); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 41.1 ($\text{CH}_2\text{-C(O)}$), 52.4 (O- CH_3), 113.3 (CH_{Ar}), 115.4 (C_{Ar}), 119.0 (C_{Ar}), 126.8 (CH_{Ar}), 140.1 (CH_{Ar}), 149.2 (C_{Ar}), 157.6 (C(O)-N), 167.8 (C(O)-N), 181.3 (C(O)-O); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3098 (w), 3071 (w), 2954 (w), 1733 (s), 1605 (m), 1476 (m), 1438 (m), 1411 (m), 1361 (m), 1259 (m), 1212 (m), 1125 (m), 1038 (m), 981 (m), 843 (m), 731 (m), 581 (m), 470 (s); MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 299 (100) $[\text{M}]^+$, 297 (95), 241 (53), 228 (19), 227 (20), 226 (23), 212 (93), 210 (96), 199 (32), 197 (36); HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{BrNO}_4$ $[\text{M}]^+$: 296.9637, gefunden: 296.9623.

(1*H*-Indol-1-yl)ethansäure (50) (Schl-25364)

C₁₀H₉NO₂
Exact Mass: 175,0633
Mol. Wt.: 175,1840

Das Produkt **50** wird nach AVV6 aus Indol (1.00 g, 8.54 mmol), NaH (410 mg, 17.1 mol) und Bromethansäuremethylester (1.25 mL, 11.1 mmol) als rosa Feststoff (1.10 g, 6.26 mmol, 73%) erhalten.

Smp.: 175 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 5.00 (s, 2H, CH₂-C(O)), 6.44 (dd, *J* = 3.0, 0.7 Hz, 1H, *H*_{Ar}), 7.01-7.05 (m, 1H, *H*_{Ar}), 7.10-7.14 (m, 1H, *H*_{Ar}), 7.33 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H, *H*_{Ar}), 7.37 (dd, *J* = 8.2, 0.9 Hz, 1H, *H*_{Ar}), 7.73 (dt, *J* = 7.8, 0.9 Hz, 1H, *H*_{Ar}), 12.84 (s, 1H, OH); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ = 47.0 (CH₂-C(O)), 100.9 (CH_{Ar}), 109.7 (CH_{Ar}), 119.0 (CH_{Ar}), 120.2 (CH_{Ar}), 121.1 (CH_{Ar}), 128.0 (C_{Ar}), 129.6 (CH_{Ar}), 136.3 (C_{Ar}), 170.4 (C(O)-OH); IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 2922 (m), 2853 (w), 1709 (m), 1466 (m), 1229 (m), 1186 (m), 882 (m), 739 (s), 717 (s), 675 (m), 604 (m), 426 (s), 403 (m); MS (ESI): *m/z* (%) = 198 (36) [M+Na]⁺, 176 (100) [M+H]⁺; HRMS (EI, 70 eV): *m/z* berechnet für C₁₀H₉NO₂ [M]⁺: 175.0633, gefunden: 175.0636.

(5-Brom-1*H*-indol-1-yl)ethansäure (45) (Schl-25091)

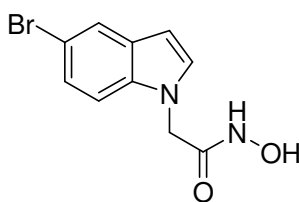
C₁₀H₈BrNO₂
Exact Mass: 252,9738
Mol. Wt.: 254,0800

Das Produkt **45** wird nach AVV6 aus 5-Bromindol (1.00 g, 5.10 mmol), NaH (183 mg, 7.65 mmol) und Bromethansäuremethylester (0.53 mL, 5.61 mmol) als brauner Feststoff (1.19 g, 4.68 mmol, 92%) erhalten.

Smp.: 154 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 5.03 (s, 2H, CH₂-C(O)), 6.44 (dd, *J* = 3.1, 0.6 Hz, 1H, *H*_{Ar}), 7.24 (dd, *J* = 8.7, 2.0 Hz, 1H, *H*_{Ar}), 7.37-7.39 (m, 2H, *H*_{Ar}), 7.73 (d,

$J = 2.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 12.96 (s, 1H, OH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 47.2$ ($\text{CH}_2\text{-C(O)}$), 100.6 (CH_{Ar}), 111.8 (C_{Ar}), 111.9 (CH_{Ar}), 122.5 (CH_{Ar}), 123.6 (CH_{Ar}), 129.9 (C_{Ar}), 131.3 (CH_{Ar}), 135.2 (C_{Ar}), 170.2 (C(O)-OH); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2922 (w), 2854 (w), 2653 (w), 1719 (s), 1513 (m), 1464 (m), 1389 (m), 1326 (m), 1281 (m), 1239 (s), 1051 (m), 869 (m), 794 (m), 719 (s), 691 (m), 586 (m), 420 (m); MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 256 (10), 255 (100) $[\text{M}]^+$, 254 (12), 253 (100), 211 (9), 210 (83), 209 (10), 208 (93), 195 (6), 129 (30); HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{BrNO}_2$ $[\text{M}]^+$: 252.9738, gefunden: 252.9724.

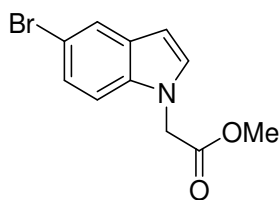
(5-Brom-1*H*-indol-1-yl)-*N*-hydroxyethanamid (44) (Schl-25099)



$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}_2$
Exact Mass: 267,9847
Mol. Wt.: 269,0947

Das Produkt **44** wird nach AVV7.1 aus **45** (580 mg, 2.29 mmol), HOBt (309 mg, 2.29 mmol), TBSO-NH₂ (337 mg, 2.29 mmol), NEM (290 μL , 2.29 mmol), EDC·HCl (482 mg, 2.52 mmol) und TBAF (2.75 mL) als weißer Feststoff (233 mg, 866 μmol , 38%) erhalten.

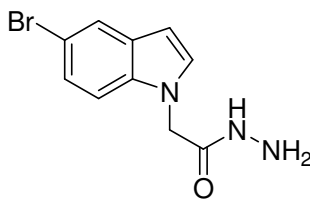
Smp.: 142 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 4.72$ (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-C(O)}$), 6.44 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.26 (dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.37-7.40 (m, 2H, H_{Ar}), 7.73 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 9.03 (s, 1H, NH-OH), 10.89 (s, 1H, NH-OH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 46.7$ ($\text{CH}_2\text{-C(O)}$), 100.5 (CH_{Ar}), 111.8 (C_{Ar}), 111.9 (CH_{Ar}), 122.5 (CH_{Ar}), 123.5 (CH_{Ar}), 130.0 (C_{Ar}), 131.2 (CH_{Ar}), 134.9 (C_{Ar}), 164.0 (C(O)-NH); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3183 (w), 3024 (w), 2903 (w), 1661 (m), 1465 (m), 1413 (m), 1330 (m), 1280 (m), 1188 (m), 1047 (m), 971 (m), 895 (m), 799 (m), 753 (s), 720 (s), 584 (s), 544 (m), 467 (m), 420 (m); MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 270 (43) $[\text{M}]^+$, 268 (49), 252 (39), 250 (31), 210 (100) $[\text{C}_9\text{H}_8\text{BrN}]^+$, 209 (12), 208 (97), 197 (27), 195 (29), 129 (29); HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}_4$ $[\text{M}]^+$: 267.9847, gefunden: 267.9852; Elementaranalytik: berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}_2$ (Mol.Wt. = 269.09): 44.63% C, 3.37% H, 10.41% N, 29.69% Br; gefunden: 45.25% C, 3.905% H, 10.76% N, 34.89% Br.

Methyl-(5-brom-1*H*-indol-1-yl)ethanoat (46) (Schl-25106)

$C_{11}H_{10}BrNO_2$
 Exact Mass: 266,9895
 Mol. Wt.: 268,1066

Das Produkt **46** wird nach AVV2 aus **45** (700 mg, 2.76 mmol) und $SOCl_2$ (201 μ L, 2.76 mmol) als rotes Öl (715 mg, 2.67 mmol, 97%) erhalten.

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 3.67 (s, 3H, O- CH_3), 5.16 (s, 2H, $CH_2-C(O)$), 6.46 (dd, J = 3.2, 0.9 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.24 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.38-7.41 (m, 2H, H_{Ar}), 7.74 (dd, J = 2.0, 0.5 Hz, 1H, H_{Ar}); ^{13}C NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 46.9 (O- CH_3), 52.0 ($CH_2-C(O)$), 100.9 (CH_{Ar}), 111.9 (2x CH_{Ar}), 122.5 (C_{Ar}), 123.6 (CH_{Ar}), 129.9 (C_{Ar}), 131.1 (CH_{Ar}), 135.1 (C_{Ar}), 169.2 ($C(O)-O$); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3103 (w), 2952 (w), 1733 (m), 1466 (m), 1175 (s), 1052 (m), 990 (m), 869 (m), 790 (m), 753 (m), 718 (m), 591 (m), 421 (m); MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 270 (8), 269 (80) $[M]^+$, 268 (11), 267 (85), 211 (9), 210 (96), 209 (10), 208 (100) $[C_9H_8BrN]^+$, 129 (29), 33 (20); HRMS (EI): m/z berechnet für $C_{11}H_{10}BrNO_2$ $[M]^+$: 266.9895, gefunden: 266.9905.

(5-Brom-1*H*-indol-1-yl)ethanohydrazid (47) (Schl-25180)

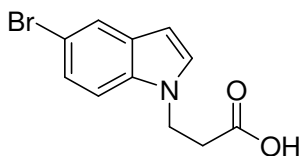
$C_{10}H_{10}BrN_3O$
 Exact Mass: 267,0007
 Mol. Wt.: 268,1099

Das Produkt **47** wird nach AVV8.2 aus **46** (250 mg, 932 μ mol) und Hydrazinhydrat (91 μ L, 1.86 mmol) als beiger Feststoff (123 mg, 459 μ mol, 49%) erhalten.

Smp.: 158 $^{\circ}C$; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 4.77 (s, 2H, $CH_2-C(O)$), 6.43 (dd, J = 3.1, 0.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.24 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.37-7.39 (m, 2H, H_{Ar}), 7.73 (d, J = 1.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 9.40 (s, 1H, $NH-NH_2$); ^{13}C NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 47.4 ($CH_2-C(O)$), 100.4 (CH_{Ar}), 111.7 (C_{Ar}), 111.9 (CH_{Ar}), 122.4 (CH_{Ar}), 123.4 (CH_{Ar}), 129.9

(C_{Ar}), 131.2 (CH_{Ar}), 134.9 (C_{Ar}), 166.4 ($C(O)-NH$); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3292 (m), 3049 (w), 2923 (w), 1655 (s), 1469 (m), 1287 (m), 983 (m), 798 (m), 779 (m), 754 (m), 719 (m), 639 (m), 589 (m), 556 (m), 466 (m), 424 (m); MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 267 (55) $[M]^+$, 210 (96), 208 (100) $[C_9H_7BrN]^+$, 129 (85), 128 (20), 102 (31), 73 (18), 59 (34), 57 (20), 55 (23); HRMS (EI): m/z berechnet für $C_{10}H_{10}BrN_3O$ $[M]^+$: 267.0007, gefunden: 267.0018; Elementaranalytik: berechnet für $C_{10}H_{10}BrN_3O$ (Mol.Wt. = 268.11): 44.80% C, 3.76% H, 15.67% N, 29.80% Br; gefunden: 45.05% C, 3.812% H, 15.21% N, 30.17% Br.

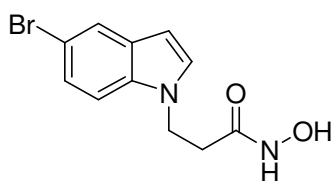
3-(5-Brom-1*H*-indol-1-yl)propansäure (**82**) (Schl-25112)



$C_{11}H_{10}BrNO_2$
Exact Mass: 266,9895
Mol. Wt.: 268,1066

Das Produkt **82** wird nach AVV6 aus 5-Bromindol (2.00 g, 10.2 mmol), NaH (367 mg, 15.3 mmol) und 3-Brompropansäuremethylester (1.45 mL, 13.3 mmol) als beiger Feststoff (2.53 g, 9.44 mmol, 93%) erhalten.

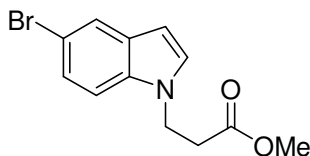
Smp.: 86 °C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 2.73 (t, J = 6.8 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-C(O)$), 4.38 (t, J = 6.9 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-C(O)$), 6.41 (dd, J = 3.1, 0.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.23 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.41 (d, J = 3.2 Hz, 1H H_{Ar}), 7.45-7.51 (m, 1H, H_{Ar}), 7.72 (d, J = 1.7 Hz, 1H, H_{Ar}); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 34.7 ($CH_2-CH_2-C(O)$), 41.7 ($CH_2-CH_2-C(O)$), 100.4 (CH_{Ar}), 111.6 (C_{Ar}), 111.8 (CH_{Ar}), 122.5 (CH_{Ar}), 123.4 (CH_{Ar}), 129.9 (C_{Ar}), 130.1 (CH_{Ar}), 134.2 (C_{Ar}), 172.3 ($C(O)-OH$); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3039 (w), 2919 (w), 2674 (w), 1704 (m), 1510 (m), 1394 (m), 1326 (m), 1280 (m), 1235 (m), 1052 (m), 931 (m), 861 (m), 791 (m), 713 (s), 597 (m), 470 (m), 420 (m); MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 269 (100) $[M]^+$, 268 (11), 267 (96), 211 (9), 210 (71), 209 (10), 208 (68), 188 (5), 129 (37), 128 (4); HRMS (EI): m/z berechnet für $C_{11}H_{10}BrNO_2$ $[M]^+$: 266.9895, gefunden: 266.9902.

3-(5-Brom-1*H*-indol-1-yl)-*N*-hydroxypropanamid (48) (Schl-25113)

$C_{11}H_{11}BrN_2O_2$
 Exact Mass: 282,0004
 Mol. Wt.: 283,1212

Das Produkt **48** wird nach AVV7.1 aus **82** (800 mg, 2.98 mmol), HOBt (403 mg, 2.98 mmol), TBSO-NH₂ (439 mg, 2.98 mmol), NEM (378 µL, 2.98 mmol) und EDC·HCl (629 mg, 3.28 mmol) synthetisiert, mittels Säulenchromatographie (DCM/MeOH = 20:1) gereinigt und als beiger Feststoff (416 mg, 1.47 mmol, 49%) erhalten.

Smp.: 128 °C (Zersetzung); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 2.46 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH₂-CH₂-C(O)), 4.40 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH₂-CH₂-C(O)), 6.40 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, *H*_{Ar}), 7.24 (dd, *J* = 8.7, 2.0 Hz, 1H, *H*_{Ar}), 7.34 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, *H*_{Ar}), 7.46 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, *H*_{Ar}), 7.71 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, *H*_{Ar}), 8.74 (s, 1H, NH-OH), 10.38 (s, 1H, NH-OH); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ = 33.1 (CH₂-CH₂-C(O)), 41.8 (CH₂-CH₂-C(O)), 100.4 (CH_{Ar}), 111.6 (C_{Ar}), 111.9 (CH_{Ar}), 122.5 (CH_{Ar}), 123.4 (CH_{Ar}), 129.9 (C_{Ar}), 130.1 (CH_{Ar}), 134.2 (C_{Ar}), 166.5 (C(O)-NH); IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3241 (w), 3056 (w), 2885 (w), 1612 (m), 1542 (m), 1468 (m), 1343 (m), 1276 (m), 1189 (m), 1082 (m), 1044 (m), 912 (w), 794 (m), 724 (s), 581 (m), 473 (m), 422 (s); MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 284 (37) [M]⁺, 282 (40), 269 (17), 268 (35), 267 (18), 266 (48), 264 (21), 210 (100) [C₉H₇BrN]⁺, 208 (93), 129 (37); HRMS (EI): *m/z* berechnet für C₁₁H₁₁BrN₂O₂ [M]⁺: 282.0004, gefunden: 281.9992; Elementaranalytik: berechnet für C₁₁H₁₁BrN₂O₂ (Mol.Wt. = 283.12): 46.66% C, 3.92% H, 9.89% N, 28.22% Br; gefunden: 47.05% C, 4.177% H, 9.86% N, 29.17% Br.

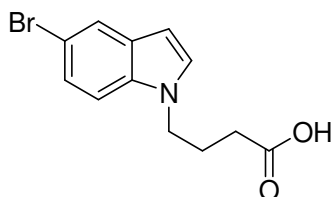
Methyl-3-(5-brom-1*H*-1-yl)propanoat (83) (Schl-25114)

$C_{12}H_{12}BrNO_2$
 Exact Mass: 281,0051
 Mol. Wt.: 282,1332

Das Produkt **83** wird nach AVV2 aus **82** (500 mg, 1.86 mmol) und SOCl_2 (136 μL , 1.86 mmol) synthetisiert, mittels Säulenchromatographie (EtOAc/2-Methylpentan = 1:1) gereinigt und als farbloses Öl (237 mg, 840 μmol , 45%) erhalten.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 2.83 (t, J = 6.8 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 3.56 (s, 3H, O-CH_3), 4.43 (t, J = 6.9 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 6.14 (dd, J = 3.1, 0.9 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.23-7.25 (m, 1H, H_{Ar}), 7.40 (d, J = 3.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.48 (dt, J = 8.8, 0.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.72 (dd, J = 2.1, 0.5 Hz, 1H, H_{Ar}); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ = 34.3 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 41.4 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 51.4 (O-CH_3), 100.5 (CH_{Ar}), 111.6 (C_{Ar}), 111.8 (CH_{Ar}), 122.5 (CH_{Ar}), 123.5 (CH_{Ar}), 129.9 (C_{Ar}), 130.0 (CH_{Ar}), 134.2 (C_{Ar}), 171.2 (C(O)); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3102 (w), 2950 (w), 1731 (s), 1469 (m), 1436 (m), 1365 (m), 1326 (m), 1258 (m), 1197 (m), 1168 (s), 1053 (m), 896 (m), 792 (m), 754 (m), 718 (s), 582 (m), 422 (m); MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 281 (50) $[\text{M}]^+$, 210 (91), 208 (100) $[\text{C}_9\text{H}_7\text{BrN}]^+$, 143 (29), 129 (85), 128 (19), 115 (43), 102 (24), 88 (16), 62 (16); HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{BrNO}_2$ $[\text{M}]^+$: 281.0051, gefunden: 281.0042.

4-(5-Brom-1*H*-indol-1-yl)butansäure (**84**) (Schl-25116)



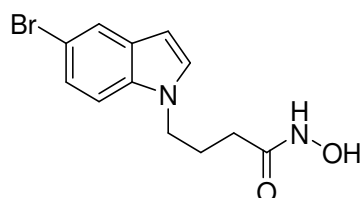
$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{BrNO}_2$
Exact Mass: 281,0051
Mol. Wt.: 282,1332

Das Produkt **84** wird nach AVV6 aus 5-Bromindol (2.00 g, 10.2 mmol), NaH (735 mg, 30.6 mmol) und 4-Brombutansäureethylester (1.75 mL, 12.2 mmol) als beiger Feststoff (2.31 g, 8.20 mmol, 80%) erhalten.

Smp.: 76 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 1.96 (quin, J = 7.2 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 2.18 (t, J = 7.4 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 4.19 (t, J = 7.1 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 6.41-6.43 (m, 1H, H_{Ar}), 7.17-7.19 (m, 1H, H_{Ar}), 7.35-7.41 (m, 2H, H_{Ar}), 7.72 (d, J = 2.0, 1H, H_{Ar}), 11.27 (s, 1H, OH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ = 25.3 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 30.7 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 44.9 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 100.3 (CH_{Ar}), 111.5 (C_{Ar}), 111.7 (CH_{Ar}), 122.1 (CH_{Ar}), 123.4 (CH_{Ar}), 129.9 (C_{Ar}), 130.0 (CH_{Ar}), 134.5 (C_{Ar}), 173.8 (C(O)-OH); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2921 (w), 2870 (w), 2688 (w), 1703 (s), 1507 (m), 1408 (m), 1316 (m), 1278 (m), 1196 (m), 929 (m), 862 (m), 792

(s), 752 (s), 727 (m), 580 (m), 501 (m), 456 (m), 422 (m); MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 283 (86) $[M]^+$, 282 (13), 281 (87), 210 (100) $[C_9H_7BrN]^+$, 209 (15), 208 (96), 197 (15), 195 (20), 130 (13), 129 (36), 104 (9), 40 (16); HRMS (EI): m/z berechnet für $C_{12}H_{12}BrNO_2$ $[M]^+$: 281.0052, gefunden: 281.0064.

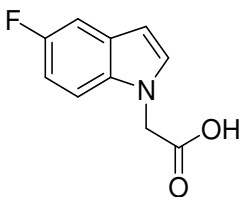
4-(5-Brom-1*H*-indol-1-yl)-*N*-hydroxybutanamid (49) (Schl-25118)



$C_{12}H_{13}BrN_2O_2$
Exact Mass: 296,016
Mol. Wt.: 297,1478

Das Produkt **49** wird nach AVV7.1 aus **84** (800 mg, 2.84 mmol), HOBt (383 mg, 2.84 mmol), TBSO-NH₂ (418 mg, 2.84 mmol), NEM (359 μ L, 2.84 mmol) und EDC·HCl (652 mg, 3.40 mmol) synthetisiert, mittels Säulenchromatographie (DCM/MeOH = 20:1 \rightarrow 50:1) gereinigt und als beiger Feststoff (69 mg, 232 μ mol, 8%) erhalten.

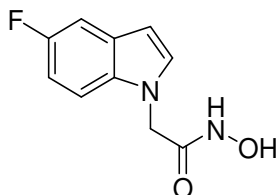
Smp.: 81 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 1.90-2.00 (m, 4H, CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 4.17 (t, J = 6.5 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 6.43 (dd, J = 3.1, 0.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.24 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.41 (d, J = 3.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.46 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.73 (dd, J = 1.8, 0.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.86 (s, 1H, NH-OH), 10.35 (s, 1H, NH-OH); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ = 25.8 (CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 29.1 (CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 45.1 (CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 100.2 (CH_{Ar}), 111.5 (C_{Ar}), 111.7 (CH_{Ar}), 122.5 (CH_{Ar}), 123.4 (CH_{Ar}), 129.9 (C_{Ar}), 130.1 (CH_{Ar}), 134.4 (C_{Ar}), 168.3 (C(O)-NH); IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3187 (w), 3031 (w), 2885 (w), 1629 (m), 1444 (m), 1328 (m), 1269 (w), 1093 (m), 985 (m), 875 (w), 789 (m), 753 (m), 716 (s), 575 (m), 478 (w), 423 (m); MS (70 eV): m/z (%) = 298 (52) $[M]^+$, 296 (48), 280 (50), 278 (38), 223 (48), 221 (43), 210 (95), 208 (100) $[C_9H_7BrN]^+$, 195 (28), 129 (37); HRMS (EI): m/z berechnet für $C_{12}H_{13}BrN_2O_2$ $[M]^+$: 296.0160, gefunden: 296.0176; Elementaranalytik: berechnet für $C_{12}H_{13}BrN_2O_2$ (Mol.Wt. = 297.15): 48.50% C, 4.41% H, 9.43% N, 26.89% Br; gefunden: 47.94% C, 4.457% H, 9.17% N, 27.05% Br.

(5-Fluor-1*H*-indol-1-yl)ethansäure (85) (Schl-25149)

$C_{10}H_8FNO_2$
Exact Mass: 193,0539
Mol. Wt.: 193,1744

Das Produkt **85** wird nach AVV6 aus 5-Fluorindol (1.00 g, 7.40 mmol), NaH (355 mg, 14.8 mmol) und Bromethansäuremethylester (773 μ L, 8.14 mmol) als weißer Feststoff (1.09 g, 5.66 mmol, 76%) erhalten.

Smp.: 134 °C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 5.02 (s, 2H, CH_2 -C(O)), 6.44 (dd, J = 3.2, 0.9 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.93-6.99 (m, 1H, H_{Ar}), 7.30 (dd, J = 9.9, 2.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.37-7.40 (m, 2H, H_{Ar}), 12.94 (s, 1H, OH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 47.2 (CH_2 -C(O)), 101.0 ($J(C,F)$ = -4.3 Hz, CH_{Ar}), 104.8 ($J(C,F)$ = -23.1 Hz, CH_{Ar}), 109.1 ($J(C,F)$ = -26.5 Hz, CH_{Ar}), 110.8 ($J(C,F)$ = -10.1 Hz, CH_{Ar}), 128.3 ($J(C,F)$ = -10.1 Hz, C_{Ar}), 131.5 (CH_{Ar}), 133.1 (C_{Ar}), 157.1 ($J(C,F)$ = -231.7 Hz, C_{Ar}), 170.2 (C(O)-OH); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2921 (w), 2657 (w), 1705 (m), 1486 (m), 1398 (m), 1230 (s), 1190 (m), 1118 (m), 948 (m), 853 (m), 818 (m), 794 (m), 738 (m), 716 (m), 661 (m), 613 (s), 475 (m), 430 (m), 407 (m); MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 193 (45) $[M]^+$, 148 (100) $[C_9H_7FN]^+$, 126 (10), 101 (14), 83 (14), 72 (50), 69 (23), 59 (83), 57 (27), 55 (38); HRMS (EI): m/z berechnet für $C_{10}H_8FNO_2$ $[M]^+$: 193.0539, gefunden: 193.0560.

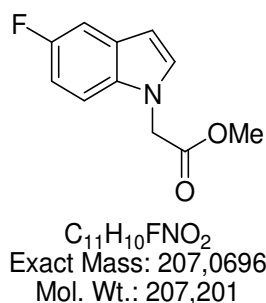
(5-Fluor-1*H*-indol-1-yl)-*N*-hydroxyethanamid (51) (Schl-25159)

$C_{10}H_9FN_2O_2$
Exact Mass: 208,0648
Mol. Wt.: 208,1891

Das Produkt **51** wird nach AVV7.1 aus **85** (440 mg, 2.28 mmol), HOBt (308 mg, 2.28 mmol), TBSO-NH₂ (335 mg, 2.28 mmol), NEM (288 μ L, 2.28 mmol) und EDC·HCl (480 mg, 2.51 mmol) als beiger Feststoff (172 mg, 826 μ mol, 36%) erhalten.

Smp.: 152 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 4.71 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-C(O)}$), 6.43 (dd, J = 3.0, 0.5 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.98 (dt, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.30 (dd, J = 9.9, 2.4 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.38-7.42 (m, 2H, H_{Ar}), 9.02 (s, 1H, NH-OH), 10.89 (s, 1H, NH-OH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 46.8 ($\text{CH}_2\text{-C(O)}$), 100.9 ($J(\text{C,F})$ = -4.3 Hz, CH_{Ar}), 104.9 ($J(\text{C,F})$ = -23.1 Hz, CH_{Ar}), 109.1 ($J(\text{C,F})$ = -26.0 Hz, CH_{Ar}), 110.8 ($J(\text{C,F})$ = -9.6 Hz, CH_{Ar}), 128.4 ($J(\text{C,F})$ = -10.1 Hz, C_{Ar}), 131.5 (CH_{Ar}), 132.9 (C_{Ar}), 157.1 ($J(\text{C,F})$ = -231.7 Hz, C_{Ar}), 164.1 (C(O)-NH); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3296 (w), 3110 (w), 2902 (w), 1644 (m), 1486 (m), 1230 (m), 1124 (m), 814 (m), 795 (m), 714 (m), 611 (m), 490 (m), 467 (s), 435 (m); MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 209 (5) $[\text{M}]^+$, 208 (35), 192 (11), 191 (5), 190 (17), 162 (6), 149 (12), 148 (100) $[\text{C}_9\text{H}_7\text{FN}]^+$, 135 (12), 134 (8); HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{FN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$: 208.0648, gefunden: 208.0645; Elementaranalytik: berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{FN}_2\text{O}_2$ (Mol. Wt. = 208.19): 57.69% C, 4.36% H, 13.46% N, gefunden: 56.76% C, 4.555% H, 13.20% N.

Methyl-(5-fluor-1*H*-indol-1-yl)ethanoat (**86**) (Schl-25249)

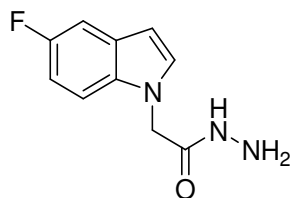


Das Produkt **86** wird nach AVV2 aus **85** (600 mg, 3.11 mmol) und SOCl_2 (272 μL , 3.73 mmol) synthetisiert, mittels Säulenchromatographie (MTBE/2-Methylpentan = 2:1) gereinigt und als gelbes Öl (396 mg, 1.91 mmol, 61%) erhalten.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 3.68 (s, 3H, O-CH_3), 5.15 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-C(O)}$), 6.46 (dd, J = 3.2, 0.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.97 (dt, J = 9.1, 2.5 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.31 (dd, J = 9.9, 2.5 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.39-7.42 (m, 2H, H_{Ar}); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 47.0 (O-CH_3), 52.0 ($\text{CH}_2\text{-C(O)}$), 101.3 ($J(\text{C,F})$ = -4.3 Hz, CH_{Ar}), 104.9 ($J(\text{C,F})$ = -23.2 Hz, CH_{Ar}), 109.2 ($J(\text{C,F})$ = -6.0 Hz, CH_{Ar}), 110.8 ($J(\text{C,F})$ = -10.1 Hz, CH_{Ar}), 128.3 ($J(\text{C,F})$ = -10.6 Hz, C_{Ar}), 131.4 (CH_{Ar}), 133.1 (C_{Ar}), 157.1 ($J(\text{C,F})$ = -232.2 Hz, C_{Ar}), 169.3 (C(O)-O); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2954 (w), 1742 (m), 1485 (s), 1231 (s), 1211 (s), 1178 (s), 1118 (s), 994 (m), 948 (m), 718 (m); MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 207 (100) $[\text{M}]^+$, 149 (35), 148

(62), 148 (58), 121 (33), 120 (67), 102 (23), 101 (82), 95 (30), 94 (19); HRMS (EI): m/z berechnet für $C_{11}H_{10}FNO_2$ $[M]^+$: 207.0696, gefunden: 207.0690.

(5-Fluor-1*H*-indol-1-yl)ethanohydrazid (87) (Schl-25256)

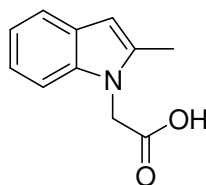


$C_{10}H_{10}FN_3O$
Exact Mass: 207,0808
Mol. Wt.: 207,2043

Das Produkt **87** wird nach AVV8.2 aus **86** (300 mg, 1.45 mmol) und Hydrazinhydrat (140 μ L, 2.90 mmol) als weißer Feststoff (104 mg, 502 μ mol, 35%) erhalten.

Smp.: 191 °C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 4.31 (s, 2H, NH-NH₂), 4.76 (s, 2H, CH₂-C(O)), 6.43 (d, J = 3.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.98 (dt, J = 9.4, 2.5 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.30 (dd, J = 9.9, 2.4 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.38-7.41 (m, 2H, H_{Ar}), 9.41 (s, 1H, NH-NH₂); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 47.6 (CH₂-C(O)), 100.8 ($J(C,F)$ = -4.8 Hz, CH_{Ar}), 104.9 ($J(C,F)$ = -23.6 Hz, CH_{Ar}), 109.1 ($J(C,F)$ = -26.5 Hz, CH_{Ar}), 110.8 ($J(C,F)$ = -10.1 Hz, CH_{Ar}), 128.3 ($J(C,F)$ = -10.6 Hz, C_{Ar}), 131.6 (CH_{Ar}), 132.9 (C_{Ar}), 157.1 ($J(C,F)$ = -231.2 Hz, C_{Ar}), 166.5 (C(O)-NH); IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3316 (m), 1651 (m), 1486 (s), 1232 (m), 1122 (m), 983 (m), 804 (s), 721 (m), 680 (m), 613 (m); MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 207 (77) $[M]^+$, 148 (100) [C₉H₇FN], 135 (15), 134 (10), 101 (25), 98 (15), 73 (10), 69 (12), 57 (19), 55 (18); HRMS (EI): m/z berechnet für $C_{10}H_{10}FN_3O$ $[M]^+$: 207.0808, gefunden: 207.0810; Elementaranalytik: berechnet für $C_{10}H_{10}FN_3O$ (Mol. Wt. = 207.20): 57.97% C, 4.86% H, 20.28% N, gefunden: 57.71% C, 4.878% H, 20.03% N.

(2-Methyl-1*H*-indol-1-yl)ethansäure (88) (Schl-25153)



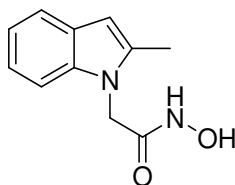
$C_{11}H_{11}NO_2$
Exact Mass: 189,079
Mol. Wt.: 189,2105

Das Produkt **88** wird nach AVV6 aus 2-Methylindol (1.50 g, 11.4 mmol), NaH (549 mg, 22.9 mmol) und Bromethansäuremethylester (1.20 mL, 12.6 mmol) als violetter Feststoff (1.51 g, 7.96 mmol, 70%) erhalten.

Smp.: 157 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 2.33 (s, 3H, Ar- CH_3), 4.93 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-C(O)}$), 6.22 (s, 1H, H_{Ar}), 6.95-7.06 (m, 2H, H_{Ar}), 7.31-7.33 (m, 1H, H_{Ar}), 7.41-7.43 (m, 1H, H_{Ar}), 12.94 (s, 1H, OH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 12.1 (Ar- CH_3), 44.2 ($\text{CH}_2\text{-C(O)}$), 99.8 (CH_{Ar}), 109.1 (CH_{Ar}), 109.1 (CH_{Ar}), 119.0 (2x CH_{Ar}), 120.1 (CH_{Ar}), 127.6 (C_{Ar}), 136.9 (C_{Ar}), 137.0 (C_{Ar}), 170.4 (C(O)-OH); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3050 (w), 2922 (m), 2853 (m), 1720 (m), 1463 (m), 1398 (m), 1240 (s), 1172 (m), 924 (m), 893 (m), 787 (m), 735 (s), 680 (m), 647 (m), 614 (m), 419 (m); MS (EI, 70 eV) m/z (%) = 189 (64) $[\text{M}]^+$, 145 (12), 144 (100) $[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}]^+$, 143 (8), 131 (4), 130 (4), 128 (3), 116 (2), 91 (2), 40 (4); HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ $[\text{M}]^+$: 189.0790, gefunden: 189.0791.

Das ^1H NMR-Spektrum stimmt mit dem literaturbekannten Spektrum überein.^[189]

***N*-Hydroxy-(2-methyl-1*H*-indol-1-yl)ethanamid (**89**) (Schl-25160)**



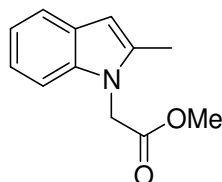
$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$
Exact Mass: 204,0899
Mol. Wt.: 204,2252

Das Produkt **89** wird nach AVV7.1 aus **88** (700 mg, 3.70 mmol), HOBt (500 mg, 3.70 mmol), TBSO- NH_2 (545 mg, 3.70 mmol), NEM (468 μL , 3.70 mmol) und EDC·HCl (780 mg, 4.07 mmol) als beiger Feststoff (140 mg, 686 μmol , 19%) erhalten.

Smp.: 159 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 2.39 (s, 3H, Ar- CH_3), 4.65 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-C(O)}$), 6.20 (s, 1H, H_{Ar}), 6.95-6.99 (m, 1H, H_{Ar}), 7.02-7.06 (m, 1H, H_{Ar}), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 9.01 (s, 1H, NH-OH), 10.89 (s, 1H, NH-OH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 12.4 (Ar- CH_3), 43.4 ($\text{CH}_2\text{-C(O)}$), 99.7 (CH_{Ar}), 109.2 (CH_{Ar}), 119.01 (2x CH_{Ar}), 120.0 (CH_{Ar}), 127.6 (C_{Ar}), 137.0 (C_{Ar}), 137.4 (C_{Ar}), 164.4 (C(O)-NH); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3194 (w), 3041 (w), 2910 (w), 1646 (m), 1462 (w), 1365 (m), 969 (m), 775 (m), 745 (s), 598 (m), 536 (m), 503 (m), 434 (m); MS (EI, 70

eV): m/z (%) = 205 (8) $[M]^+$, 204 (83), 188 (8), 160 (7), 145 (21), 144 (100) $[C_{10}H_{10}N]^+$, 143 (19), 131 (18), 130 (55), 129 (6); HRMS (EI): m/z berechnet für $C_{11}H_{12}N_2O_2$ $[M]^+$: 204.0899, gefunden: 204.0886; Elementaranalytik: berechnet für $C_{11}H_{12}N_2O_2$ (Mol. Wt. = 204.23): 64.69% C, 5.92% H, 13.72% N, gefunden: 64.35% C, 5.942% H, 13.41% N.

Methyl-(2-methyl-1*H*-indol-1-yl)ethanoat (90) (Schl-25186)

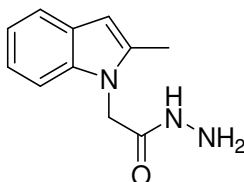


$C_{12}H_{13}NO_2$
Exact Mass: 203,0946
Mol. Wt.: 203,2371

Das Produkt **90** wird nach AVV2 aus **88** (1.00 g, 5.29 mmol) und $SOCl_2$ (463 μ L, 6.34 mmol) synthetisiert, mittels Säulenchromatographie (EtOAc/2-Methylpentan = 1:1) gereinigt und als braunes Öl (556 mg, 2.74 mmol, 52%) erhalten.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 2.33 (d, J = 1.0 Hz, 3H, Ar- CH_3), 3.68 (s, 3H, O- CH_3), 5.06 (CH_2 -C(O)), 6.24 (t, J = 0.9 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.96-7.00 (m, 1H, H_{Ar}), 7.02-7.06 (m, 1H, H_{Ar}), 7.32-7.34 (m, 1H, H_{Ar}), 7.41-7.44 (m, 1H, H_{Ar}); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 12.0 (Ar- CH_3), 44.0 (O- CH_3), 52.1 (CH_2 -C(O)), 100.0 (CH_{Ar}), 109.1 (CH_{Ar}), 119.1 (CH_{Ar}), 120.3 (CH_{Ar}), 127.6 (C_{Ar}), 136.9 (C_{Ar}), 137.0 (C_{Ar}), 169.5 (C(O)-O); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3400 (w), 2951 (w), 1738 (m), 1463 (m), 1436 (m), 1311 (m), 1201 (s), 745 (s), 616 (m), 433 (m); MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 203 (71) $[M]^+$, 145 (48), 144 (100) $[C_{10}H_{10}N]^+$, 143 (36), 116 (12), 115 (41), 91 (17), 77 (23), 63 (15), 51 (11); HRMS (EI): m/z berechnet für $C_{12}H_{13}NO_2$ $[M]^+$: 203.0946, gefunden: 203.0943.

(2-Methyl-1*H*-indol-1-yl)ethanohydrazid (91) (Schl-25215)

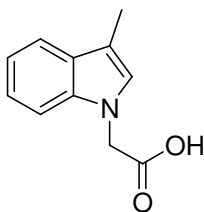


$C_{11}H_{13}N_3O$
Exact Mass: 203,1059
Mol. Wt.: 203,2404

Das Produkt **91** wird nach AVV8.2 aus **90** (300 mg, 1.48 mmol) und Hydrazinhydrat (143 μ L, 2.95 mmol) als brauner Feststoff (238 mg, 1.17 mmol, 79%) erhalten.

Smp.: 158 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 2.39 (s, 3H, Ar- CH_3), 4.29 (s, 2H, NH-NH $_2$), 4.70 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-C(O)}$), 6.20 (s, 1H, H_{Ar}), 6.94-7.05 (m, 2H, H_{Ar}), 7.31-7.44 (m, 2H, H_{Ar}), 9.39 (s, 1H, NH-NH $_2$); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 12.4 (Ar- CH_3), 44.2 ($\text{CH}_2\text{-C(O)}$), 99.6 (CH_{Ar}), 109.1 (CH_{Ar}), 119.0 (2x CH_{Ar}), 120.0 (CH_{Ar}), 127.6 (C_{Ar}), 137.0 (C_{Ar}), 137.4 (C_{Ar}), 166.9 (C(O)-NH); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3053 (w), 2907 (w), 1542 (m), 1562 (m), 992 (m), 774 (m), 751 (s), 740 (s), 401 (m); MS (EI, 70 eV) m/z (%) = 203 (47) $[\text{M}]^+$, 145 (14), 144 (100) $[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}]^+$, 143 (11), 131 (10), 130 (14), 115 (12); HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}]^+$: 203.1059, gefunden: 203.1034.

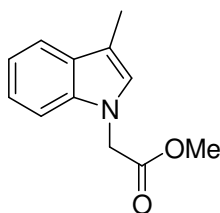
(3-Methyl-1*H*-indol-1-yl)ethansäure (**92**) (Schl-25154)



$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_2$
Exact Mass: 189,079
Mol. Wt.: 189,2105

Das Produkt **92** wird nach AVV6 aus 3-Methylindol (1.50 g, 11.4 mmol), NaH (549 mg, 22.9 mmol) und Bromethansäuremethylester (1.20 mL, 12.6 mmol) als violetter Feststoff (1.72 g, 9.09 mmol, 80%) erhalten.

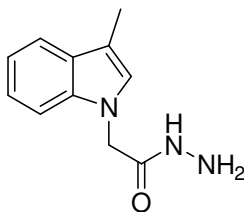
Smp.: 103 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 2.25 (s, 3H, Ar- CH_3), 4.92 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-C(O)}$), 7.00-7.04 (m, 1H, H_{Ar}), 7.08-7.13 (m, 2H, H_{Ar}), 7.30-7.33 (m, 1H, H_{Ar}), 7.47-7.49 (m, 1H, H_{Ar}), 12.86 (s, 1H, OH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 9.3 (Ar- CH_3), 46.7 ($\text{CH}_2\text{-C(O)}$), 109.1 (C_{Ar}), 109.4 (CH_{Ar}), 118.4 (2x CH_{Ar}), 121.1 (CH_{Ar}), 127.0 (CH_{Ar}), 128.9 (C_{Ar}), 136.6 (C_{Ar}), 170.5 (C(O)-OH); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3031 (w), 2919 (m), 2739 (w), 1705 (m), 1468 (m), 1387 (m), 1373 (m), 1331 (m), 1230 (m), 1191 (m), 891 (m), 802 (m), 735 (s), 714 (m), 641 (m), 426 (m); MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 189 (46) $[\text{M}]^+$, 145 (13), 144 (100) $[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}]^+$, 115 (13), 83 (9), 72 (22), 69 (14), 59 (41), 57 (18), 55 (22); HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ $[\text{M}]^+$: 189.0790, gefunden: 189.0796.

Methyl-(3-methyl-1*H*-indol-1-yl)ethanoat (93) (Schl-25170)

$C_{12}H_{13}NO_2$
 Exact Mass: 203,0946
 Mol. Wt.: 203,2371

Das Produkt **93** wird nach AVV2 aus **92** (700 mg, 3.70 mmol) und $SOCl_2$ (324 μ L, 4.44 mmol) synthetisiert, mittels Säulenchromatographie (EtOAc/2-Methylpentan = 1:1) gereinigt und als gelbes Öl (603 mg, 2.97 mmol, 80%) erhalten.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 3.06 (s, 3H, Ar- CH_3), 3.66 (s, 3H, O- CH_3), 5.05 (s, 2H, CH_2 -C(O)), 7.01-7.05 (m, 1H, H_{Ar}), 7.08-7.13 (m, 2H, H_{Ar}), 7.32 (dt, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.49 (dt, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H, H_{Ar}); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 9.3 (Ar- CH_3), 46.6 (O- CH_3), 51.9 (CH_2 -C(O)), 109.4 (CH_{Ar}), 109.5 (C_{Ar}), 118.4 (CH_{Ar}), 118.5 (CH_{Ar}), 121.2 (CH_{Ar}), 126.9 (CH_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 136.6 (C_{Ar}), 169.6 (C(O)-O); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3050 (w), 2952 (w), 2918 (w), 1737 (m), 1466 (m), 1437 (m), 1330 (m), 1276 (m), 1204 (m), 1177 (m), 1012 (m), 736 (s), 652 (m), 425 (m); MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 203 (47) $[M]^+$, 160 (71), 144 (100) $[C_{10}H_{10}N]^+$, 132 (40), 130 (38), 98 (21), 72 (50), 59 (84), 57 (37), 55 (45); HRMS (EI): m/z berechnet für $C_{12}H_{13}NO_2$ $[M]^+$: 203.0946, gefunden: 203.0929.

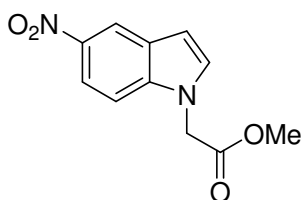
(3-Methyl-1*H*-indol-1-yl)ethanohydrazid (94) (Schl-25216)

$C_{11}H_{13}N_3O$
 Exact Mass: 203,1059
 Mol. Wt.: 203,2404

Das Produkt **94** wird nach AVV8.2 aus **93** (300 mg, 1.48 mmol) und Hydrazinhydrat (143 μ L, 2.95 mmol) als weißer Feststoff (228 mg, 990 μ mol, 67%) erhalten.

Smp.: 110 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 2.24 (s, 3H, Ar- CH_3), 4.28 (d, J = 3.7 Hz, 2H, NH-NH $_2$), 4.67 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-C(O)}$), 7.00-7.03 (m, 1H, H_{Ar}), 7.07-7.13 (m, 2H, H_{Ar}), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.48 (s, J = 7.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 9.34 (s, 1H, NH-NH $_2$); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 9.3 (Ar- CH_3), 47.1 ($\text{CH}_2\text{-C(O)}$), 109.0 (C_{Ar}), 109.5 (CH_{Ar}), 118.4 (2x CH_{Ar}), 121.0 (CH_{Ar}), 127.1 (CH_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 136.4 (C_{Ar}), 166.8 (C(O)-NH); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3320 (w), 2918 (w), 1656 (m), 1467 (m), 1257 (m), 974 (m), 735 (s), 650 (m), 561 (m), 428 (m); MS (EI, 70 eV) m/z (%) = 203 (44) $[\text{M}]^+$, 145 (11), 144 (100) $[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}]^+$, 143 (10), 115 (10); HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ $[\text{M}]^+$: 203.1059, gefunden: 203.1052; Elementaranalytik: berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$ (Mol. Wt. = 203.24): 65.01% C, 6.45% H, 20.68% N, gefunden: 65.35% C, 6.471% H, 20.51% N.

Methyl-(5-nitro-1*H*-indol-1-yl)ethanoat (**95**) (Schl-25184)



$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$
Exact Mass: 234,0641
Mol. Wt.: 234,2081

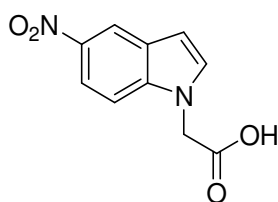
Eine Suspension von NaH (592 mg, 24.7 mmol) in DMF (1 mL/mmol Amin) wird auf 0 °C gekühlt und mit einer Lösung von 5-Nitroindol (2.00 g, 12.3 mmol) in DMF (1 mL/mmol Amin) versetzt. Nach 45 min bei 0 °C wird eine Lösung von Bromethansäuremethylester (1.52 mL, 13.6 mmol) in DMF (1 mL/mmol Amin) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 3 h bei RT gerührt und mit Wasser versetzt. Der entstehende Feststoff wird abgesaugt und getrocknet. Das Produkt **95** wird als gelber Feststoff (2.60 g, 11.1 mmol, 90%) erhalten.

Smp.: 135 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 3.69 (s, 3H, O- CH_3), 5.28 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-C(O)}$), 6.78 (dd, J = 3.3, 0.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.61 (d, J = 3.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.65 (d, J = 9.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.03 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.58 (d, J = 2.3 Hz, 1H, H_{Ar}); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 47.2 (O- CH_3), 52.2 ($\text{CH}_2\text{-C(O)}$), 104.0 (CH_{Ar}), 110.5 (CH_{Ar}), 116.5 (CH_{Ar}), 117.4 (CH_{Ar}), 127.4 (C_{Ar}), 133.4 (CH_{Ar}), 139.4 (C_{Ar}), 141.0 (C_{Ar}), 168.9 (C(O)-O); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3327 (w), 3106 (w), 2923 (w), 1733 (s), 1519 (m), 1482 (m), 1420 (m), 1337 (m), 1293 (m), 1227 (m), 1179 (m), 1069 (m), 995

(m), 899 (m), 745 (s), 713 (m), 654 (m), 596 (m), 422 (m); MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 234 (39) $[M]^+$, 176 (9), 175 (100) $[C_9H_7N_2O_2]^+$, 162 (5), 130 (5), 129 (28), 128 (2), 117 (3), 102 (4), 40 (8); HRMS (EI): m/z berechnet für $C_{11}H_{10}N_2O_4$ $[M]^+$: 234.0652, gefunden: 234.0641.

Das 1H NMR-Spektrum stimmt mit dem literaturbekannten Spektrum überein.^[190]

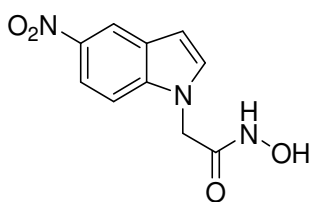
(5-Nitro-1*H*-indol-1-yl)ethansäure (96) (Schl-25187)



$C_{10}H_8N_2O_4$
Exact Mass: 220,0484
Mol. Wt.: 220,1815

Der Ester **95** (1.50 g, 6.40 mmol) wird in Dioxan/1M NaOH (1:1, 80 mL) gelöst und 1 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird bis zur wässrigen Phase eingeeengt und mit 1M HCl angesäuert. Der entstehende Feststoff wird abgesaugt und getrocknet. Das Produkt **96** wird als gelber Feststoff (1.32 g, 6.00 mmol, 94%) erhalten.

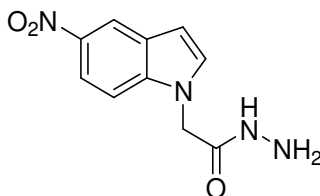
Smp.: 167 °C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 5.15 (s, 2H, CH_2 -C(O)), 6.76 (dd, J = 3.3, 0.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.60 (d, J = 3.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.63 (d, J = 9.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.02 (dd, J = 9.2, 2.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.57 (d, J = 2.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 13.11 (s, 1H, OH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 47.4 (CH_2 -C(O)), 103.7 (CH_{Ar}), 110.5 (CH_{Ar}), 116.5 (CH_{Ar}), 117.3 (CH_{Ar}), 127.3 (C_{Ar}), 133.5 (CH_{Ar}), 139.4 (C_{Ar}), 140.9 (C_{Ar}), 169.8 (C(O)-OH); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3105 (w), 2922 (w), 2853 (w), 1737 (m), 1508 (m), 1476 (m), 1322 (m), 1306 (m), 1287 (m), 1177 (m), 1098 (m), 1070 (m), 899 (m), 767 (m), 742 (s), 685 (m), 625 (m), 593 (m), 544 (m), 422 (m); MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 220 (74) $[M]^+$, 190 (5), 176 (12), 175 (100) $[C_9H_7N_2O_2]^+$, 174 (5), 130 (7), 129 (41), 117 (5), 102 (4), 40 (31); HRMS (EI): m/z berechnet für $C_{10}H_8N_2O_4$ $[M]^+$: 220.0484, gefunden: 220.0502.

***N*-Hydroxy-(5-nitro-1*H*-indol-1-yl)ethanamid (52) (Schl-25272)**

$C_{10}H_9N_3O_4$
 Exact Mass: 235,0593
 Mol. Wt.: 235,1962

Das Produkt **52** wird nach AVV7.2 aus **95** (300 mg, 3.42 mmol), Hydroxylamin Hydrochlorid (285 mmol, 4.10 mmol) und NaOH (205 mg, 5.13 mmol) als gelber Feststoff (250 mg, 1.06 mmol, 31%) erhalten.

Smp.: 185 °C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 4.85 (s, 2H, CH_2 -C(O)), 6.76 (d, J = 3.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.57-7.65 (m, 2H, H_{Ar}), 8.05 (dd, J = 9.2, 2.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.57 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 9.08 (s, 1H, NH-OH), 10.94 (s, 1H, NH-OH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 38.6 (CH_2 -C(O)), 104.3 (CH_{Ar}), 111.0 (CH_{Ar}), 117.0 (CH_{Ar}), 118.0 (CH_{Ar}), 128.0 (C_{Ar}), 134.1 (CH_{Ar}), 139.8 (C_{Ar}), 141.4 (C_{Ar}), 164.3 (C(O)-NH); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3322 (w), 3254 (w), 3110 (w), 1663 (m), 1511 (m), 1332 (s), 1292 (s), 743 (s), 727 (m), 519 (m), 425 (m); MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 235 (20) $[M]^+$, 191 (12), 175 (24), 162 (86), 132 (23), 116 (65), 89 (21), 72 (17), 59 (30), 44 (100) $[CH_2NO]^+$; HRMS (EI): m/z berechnet für $C_{10}H_9N_3O_4$ $[M]^+$: 235.0593, gefunden: 234.0601; Elementaranalytik: berechnet für $C_{10}H_9N_3O_4$ (Mol.Wt. = 235.20): 51.07% C, 3.86% H, 17.87% N; gefunden: 50.73% C, 4.112% H, 17.43% N.

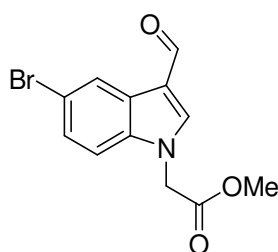
(5-Nitro-1*H*-indol-1-yl)ethanohydrazid (97) (Schl-25214)

$C_{10}H_{10}N_4O_3$
 Exact Mass: 234,0753
 Mol. Wt.: 234,2114

Das Produkt **97** wird nach AVV8.2 aus **95** (500 mg, 2.13 mmol) und Hydrazinhydrat (207 μ L, 4.27 mmol) als gelber Feststoff (391 mg, 1.67 mmol, 78%) erhalten.

Smp.: 173 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 4.32 (s, 2H, NH-NH $_2$), 4.89 (s, 2H, CH $_2$ -C(O)), 6.75 (d, J = 3.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.57-7.60 (m, 2H, H_{Ar}), 8.03 (dd, J = 9.2, 2.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.57 (d, J = 2.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 9.46 (s, 1H, NH-NH $_2$); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 47.6 (CH $_2$ -C(O)), 103.6 (CH $_{\text{Ar}}$), 110.4 (CH $_{\text{Ar}}$), 116.4 (CH $_{\text{Ar}}$), 117.4 (CH $_{\text{Ar}}$), 127.4 (C $_{\text{Ar}}$), 133.5 (CH $_{\text{Ar}}$), 139.2 (C $_{\text{Ar}}$), 140.8 (C $_{\text{Ar}}$), 166.1 (C(O)-NH); IR (ATR): ν (cm $^{-1}$) = 3290 (w), 2923 (w), 1661 (m), 1336 (m), 911 (m), 740 (s), 392 (m); MS (EI, 70 eV) m/z (%) = 234 (100) $[\text{M}]^+$, 176 (13), 175 (99), 162 (14), 130 (6), 129 (43), 128 (8), 102 (6); HRMS (EI): m/z berechnet für C $_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}]^+$: 234.0753, gefunden: 234.0734.

Methyl-(5-brom-3-formyl-1*H*-indol-1-yl)ethanoat (**98**) (Schl-25195)



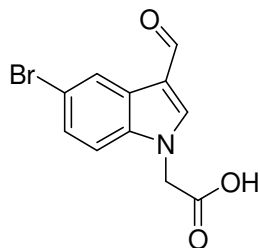
C $_{12}\text{H}_{10}\text{BrNO}_3$
Exact Mass: 294,9844
Mol. Wt.: 296,1167

Eine Suspension von NaH (278 mg, 11.6 mmol) in DMF (1 mL/mmol Amin) wird auf 0 °C gekühlt und mit einer Lösung von 5-Bromindol-3-carbaldehyd (1.30 g, 5.80 mmol) in DMF (1 mL/mmol Amin) versetzt. Nach 45 min bei 0 °C wird eine Lösung von Bromethansäuremethylester (716 μL , 6.38 mmol) in DMF (1 mL/mmol Amin) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 3 h bei RT gerührt und anschließend mit Wasser versetzt. Der entstehende Feststoff wird abgesaugt und getrocknet. Das Produkt **98** wird als weißer Feststoff (1.70 g, 5.75 mmol, 99%) erhalten.

Smp.: 122 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 3.71 (s, 3H, O-CH $_3$), 5.32 (s, 2H, CH $_2$ -C(O)), 7.46 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.25 (d, J = 1.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.33 (s, 1H, H_{Ar}), 9.94 (1, 1H, CHO); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 47.6 (O-CH $_3$), 52.3 (CH $_2$ -C(O)), 113.3 (CH $_{\text{Ar}}$), 115.3 (C $_{\text{Ar}}$), 116.9 (C $_{\text{Ar}}$), 123.0 (CH $_{\text{Ar}}$), 126.0 (C $_{\text{Ar}}$), 126.2 (CH $_{\text{Ar}}$), 136.3 (C $_{\text{Ar}}$), 142.2 (CH $_{\text{Ar}}$), 168.5 (C(O)-O), 185.0 (CHO); IR (ATR): ν (cm $^{-1}$) = 2921 (w), 1737 (s), 1651 (s), 1535 (m), 1390 (m), 1222 (s), 1171 (s), 818 (m), 784 (m), 605 (m); MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 297 (67) $[\text{M}]^+$, 296 (18), 295 (81),

238 (100) $[\text{C}_{10}\text{H}_7\text{BrNO}]^+$, 236 (46), 156 (10), 129 (36), 128 (15), 102 (7), 40 (7); HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{BrNO}_3$ $[\text{M}]^+$: 294.9844, gefunden: 294.9875.

(5-Brom-3-formyl-1*H*-indol-1-yl)ethansäure (99) (Schl-25203)

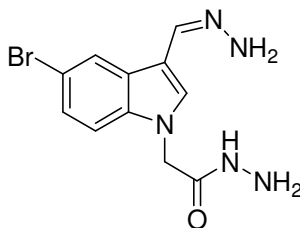


$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{BrNO}_3$
Exact Mass: 280,9688
Mol. Wt.: 282,0901

Der Ester **98** (1.00 g, 3.38 mmol) wird in Dioxan/1M NaOH (1:1, 80 mL) gelöst und 1 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird bis zur wässrigen Phase eingengt und mit 1M HCl angesäuert. Der entstehende Feststoff wird abgesaugt und getrocknet. Das Produkt **99** wird als brauner Feststoff (799 mg, 2.83 mmol, 84%) erhalten.

Smp.: 188 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 5.20 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-C(O)}$), 7.45 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.24 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.33 (s, 1H, H_{Ar}), 9.93 (s, 1H, CHO), 13.26 (s, 1H, OH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 47.8 ($\text{CH}_2\text{-C(O)}$), 113.3 (CH_{Ar}), 115.2 (C_{Ar}), 116.7 (C_{Ar}), 122.9 (CH_{Ar}), 126.1 (C_{Ar}), 126.1 (CH_{Ar}), 136.4 (C_{Ar}), 142.4 (CH_{Ar}), 169.3 (C(O)-OH), 184.9 (CHO); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2920 (w), 2851 (w), 1741 (m), 1605 (m), 1180 (m), 1061 (m), 879 (m), 801 (s), 616 (m), 597 (m); MS (EI, 70 eV) m/z (%) = 283 (100) $[\text{M}]^+$, 281 (93), 267 (28), 238 (71), 236 (69), 200 (33), 163 (40), 134 (25), 129 (37), 98 (36); HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{BrNO}_3$ $[\text{M}]^+$: 280.9688, gefunden: 280.9704.

(5-Brom-3-hydrazonomethyl-1*H*-indol-1-yl)ethanohydrazid (100) (Schl-25221)

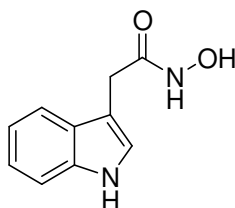


$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{BrN}_5\text{O}$
Exact Mass: 309,0225
Mol. Wt.: 310,1499

Das Produkt **100** wird nach AVV8.2 aus **98** (400 mg, 1.35 mmol) und Hydrazinhydrat (131 μ L, 2.70 mmol) als weißer Feststoff (204 mg, 658 μ mol, 49%) erhalten.

Smp.: 227 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 4.35 (s, 2H, NH-NH₂), 4.88 (s, 2H, CH₂-C(O)), 7.37-7.49 (m, 2H, H_{Ar}), 7.97 (s, 1H, H_{Ar}), 8.51 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.91 (s, 1H, CHN), 9.50 (s, 1H, NH-NH₂); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 47.7 (CH₂-C(O)), 111.0 (CH_{Ar}), 112.6 (C_{Ar}), 113.7 (C_{Ar}), 124.3 (C_{Ar}), 125.2 (CH_{Ar}), 126.8 (C_{Ar}), 136.3 (CH_{Ar}), 136.8 (CH_{Ar}), 154.9 (C(O)-NH), 165.9 (CHN); IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3296 (w), 3042 (w), 2917 (w), 1655 (s), 1626 (s), 1524 (m), 1390 (m), 1177 (m), 986 (m), 799 (m), 600 (m); MS (EI, 70 eV) m/z (%) = 309 (100) [M]⁺, 253 (17), 252 (58), 251 (19), 250 (60), 171 (49), 170 (38), 129 (16), 128 (15), 117 (16); HRMS (EI): m/z berechnet für C₁₁H₁₂BrN₅O [M]⁺: 309.0225, gefunden: 309.0225.

***N*-Hydroxy-(1*H*-indol-3-yl)ethanamid (**101**) (Schl-25173)**



C₁₀H₁₀N₂O₂
Exact Mass: 190,0742
Mol. Wt.: 190,1986

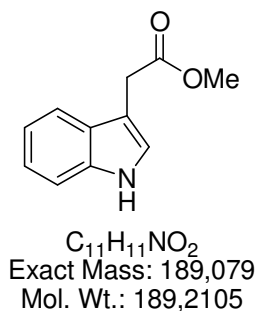
Das Produkt **101** wird nach AVV7.1 aus Indol-3-ethansäure (1.00 g, 5.71 mmol), HOBt (771 mg, 5.71 mmol), TBSO-NH₂ (841 mg, 5.71 mmol), NEM (722 μ L, 5.71 mmol) und EDC·HCl (1.20 g, 6.28 mmol) als weißer Feststoff (122 mg, 641 μ mol, 11%) erhalten.

Smp.: 114 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 3.39 (s, 2H, CH₂-C(O)), 6.95-7.00 (m, 1H, H_{Ar}), 7.04-7.08 (m, 1H, H_{Ar}), 7.17 (d, J = 2.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.33 (dt, J = 8.0, 0.9 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.57 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.71 (s, 1H, NH), 10.56 (s, 1H, NH-OH), 10.83 (s, 1H, NH-OH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 29.6 (CH₂-C(O)), 108.4 (C_{Ar}), 111.2 (CH_{Ar}), 118.2 (CH_{Ar}), 118.7 (CH_{Ar}), 120.8 (CH_{Ar}), 123.7 (CH_{Ar}), 127.1 (C_{Ar}), 136.0 (C_{Ar}), 167.6 (C(O)-NH); IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3420 (m), 3203 (m), 3055 (m), 2861 (w), 1632 (m), 738 (s), 612 (m), 581 (m), 545 (m), 489 (m), 458 (m), 432 (m), 421 (s); MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 190 (26) [M]⁺, 130 (100) [C₉H₈N]⁺, 98 (13), 83 (11), 73 (21), 72 (19), 69 (17), 59 (37), 57 (25), 55 (29); HRMS (EI): m/z berechnet für C₁₀H₁₀N₂O₂ [M]⁺:

190.0742, gefunden: 190.0746; Elementaranalytik: berechnet für $C_{10}H_{10}N_2O_2$ (Mol. Wt. = 190.20): 63.15% C, 5.30% H, 14.73% N, gefunden: 62.79% C, 5.668% H, 14.34% N.

Das 1H NMR-Spektrum sowie die Elementaranalytik stimmen mit den literaturbekannten Daten überein.^[191]

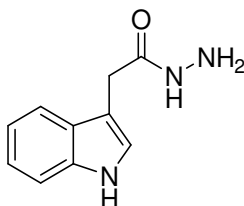
Methyl-(1*H*-indol-3-yl)ethanoat (**102**) (Schl-25209)



Das Produkt **102** wird nach AVV2 aus Indol-3-ethansäure (1.00 g, 5.71 mmol) und $SOCl_2$ (500 μ L, 6.85 mmol) synthetisiert, mittels Säulenchromatographie (MTBE/2-Methylpentan = 2:1) gereinigt und als gelbes Öl (970 mg, 5.13 mmol, 90%) erhalten.

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 3.61 (s, 3H, O- CH_3), 3.75 (s, 2H, CH_2 -C(O)), 6.97-7.01 (m, 1H, H_{Ar}), 7.07-7.11 (m, 1H, H_{Ar}), 7.25 (d, J = 2.4 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 10.93 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 30.65 (CH_2 -C(O)), 51.4 (O- CH_3), 106.9 (C_{Ar}), 111.4 (CH_{Ar}), 118.4 (CH_{Ar}), 118.5 (CH_{Ar}), 121.0 (CH_{Ar}), 124.0 (CH_{Ar}), 127.0 (C_{Ar}), 136.1 (C_{Ar}), 172.0 (C(O)-O); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3406 (w), 2951 (w), 1721 (s), 1158 (m), 1009 (m), 739 (s), 526 (m), 423 (m); MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 189 (74) $[M]^+$, 131 (57), 130 (100) $[C_9H_8N]^+$, 129 (30), 103 (39), 102 (34), 77 (49), 76 (15), 65 (18), 51 (25); HRMS (EI): m/z berechnet für $C_{11}H_{11}NO_2$ $[M]^+$: 189.0790, gefunden: 189.0825.

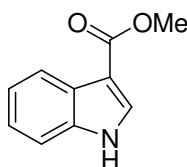
Die 1H und ^{13}C NMR-Spektren stimmen mit den literaturbekannten Spektren überein.^[192]

(1*H*-Indol-3-yl)ethanohydrazid (103) (Schl-25228)

$C_{10}H_{11}N_3O$
Exact Mass: 189,0902
Mol. Wt.: 189,2138

Das Produkt **103** wird nach AVV8.2 aus **102** (500 mg, 2.64 mmol) und Hydrazinhydrat (256 μ L, 5.29 mmol) synthetisiert, aus MeOH umkristallisiert und als brauner Feststoff (219 mg, 1.16 mmol, 44%) erhalten.

Smp.: 127 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 3.45 (d, J = 0.7 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-C(O)}$), 4.20 (s, 2H, NH-NH_2), 6.95-6.99 (m, 1H, H_{Ar}), 7.04-7.08 (m, 1H, H_{Ar}), 7.17 (d, J = 2.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.33 (dt, J = 8.0, 0.8, 0.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.57 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H_{Ar}), 9.09 (s, 1H, NH), 10.83 (s, 1H, NH-NH_2); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 30.7 ($\text{CH}_2\text{-C(O)}$), 108.7 (C_{Ar}), 111.2 (CH_{Ar}), 118.2 (CH_{Ar}), 118.7 (CH_{Ar}), 120.8 (CH_{Ar}), 123.6 (CH_{Ar}), 127.1 (C_{Ar}), 136.0 (C_{Ar}), 170.1 (C(O)-NH); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3287 (w), 2915 (w), 1620 (m), 1513 (m), 1009 (m), 742 (s), 676 (m), 598 (m), 562 (s), 572 (m), 424 (m); MS (EI, 70 eV) m/z (%) = 189 (35) $[\text{M}]^+$, 158 (4), 157 (4), 144 (17), 131 (10), 130 (100) $[\text{C}_9\text{H}_8\text{N}]^+$, 129 (9), 103 (8), 102 (6), 77 (11); HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}]^+$: 189.0902, gefunden: 189.0908; Elementaranalytik: berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}$ (Mol. Wt. = 189.21): 63.48% C, 5.86% H, 22.21% N, gefunden: 63.11% C, 5.842% H, 21.91% N.

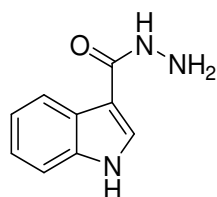
Methyl-1*H*-indol-3-carboxylat (104) (Schl-25242)

$C_{10}H_9\text{NO}_2$
Exact Mass: 175,0633
Mol. Wt.: 175,184

Das Produkt **104** wird nach AVV2 aus Indol-3-carbonsäure (1.00 g, 6.21 mmol) und SOCl_2 (543 μL , 7.45 mmol) synthetisiert, mittels Säulenchromatographie (MTBE/2-Methylpentan = 2:1) gereinigt und als beiger Feststoff (1.01 g, 5.78 mmol, 93%) erhalten. Smp.: 150 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 3.81 (s, 3H, O- CH_3), 7.16-7.24 (m, 2H, H_{Ar}), 7.46-7.52 (m, 1H, H_{Ar}), 7.98-8.03 (m, 1H, H_{Ar}), 8.07 (s, 1H, H_{Ar}), 11.91 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ = 50.5 (O- CH_3), 106.3 (C_{Ar}), 112.3 (CH_{Ar}), 120.3 (CH_{Ar}), 121.2 (CH_{Ar}), 122.3 (CH_{Ar}), 125.6 (C_{Ar}), 132.3 (CH_{Ar}), 136.3 (C_{Ar}), 164.7 (C(O)-O); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3230 (m), 2945 (w), 1663 (m), 1526 (m), 1195 (m), 1056 (m), 936 (m), 730 (s), 635 (m); MS (EI, 70 eV) m/z (%) = 175 (64) $[\text{M}]^+$, 145 (10), 144 (100) $[\text{C}_9\text{H}_6\text{NO}]^+$, 116 (18), 89 (14); HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_2$ $[\text{M}]^+$: 175.0633, gefunden: 175.0634.

Der Schmelzpunkt sowie die IR-, ^1H und ^{13}C NMR-Spektren stimmen mit den literaturbekannten Daten überein (Smp.: 150 °C).^[193,194]

1H-Indol-3-carbohydrazid (**105**) (Schl-25257)



$\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{O}$
Exact Mass: 175,0746
Mol. Wt.: 175,1873

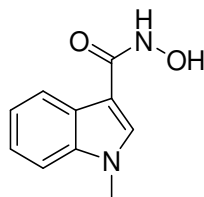
Das Produkt **105** wird nach AVV8.2 aus **104** (500 mg, 2.85 mmol) und Hydrazinhydrat (277 μL , 5.71 mmol) als rosa Feststoff (174 mg, 993 μmol , 35%) erhalten.

Smp.: 230 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 4.30 (s, 2H, NH- NH_2), 7.06-7.16 (m, 2H, H_{Ar}), 7.42 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.96 (d, J = 1.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.13 (d, J = 7.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 9.13 (s, 1H, NH- NH_2), 11.50 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ = 108.9 (C_{Ar}), 111.7 (CH_{Ar}), 120.2 (CH_{Ar}), 120.9 (CH_{Ar}), 121.8 (CH_{Ar}), 126.1 (C_{Ar}), 127.0 (CH_{Ar}), 135.9 (C_{Ar}), 165.1 (C(O)-O); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3300 (m), 3174 (m), 1616 (s), 1533 (m), 1440 (m), 1321 (m), 1227 (m), 1130 (m), 746 (s), 633 (s); MS (EI, 70 eV) m/z (%) = 175 (59) $[\text{M}]^+$, 145 (29), 144 (100) $[\text{C}_9\text{H}_6\text{NO}]^+$, 116 (65), 115 (10), 89 (52), 88 (7), 63 (16), 62 (8); HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}]^+$: 175.0746, gefunden:

175.0740; Elementaranalytik: berechnet für $C_9H_9N_3O$ (Mol. Wt. = 175.19): 61.70% C, 5.18% H, 23.99% N, gefunden: 61.81% C, 5.178% H, 23.83% N.

Der Schmelzpunkt sowie die IR- und 1H NMR-Spektren stimmen mit den literaturbekannten Daten überein (Smp.: 232-234 °C).^[195]

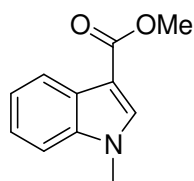
***N*-Hydroxy-1-methyl-1*H*-indol-3-carbamid (106) (Schl-25200)**



$C_{10}H_{10}N_2O_2$
Exact Mass: 190,0742
Mol. Wt.: 190,1986

Das Produkt **106** wird nach AVV7.1 aus 1-Methylindol-3-carbonsäure (800 mg, 4.57 mmol), HOBt (617 mg, 4.57 mmol), TBSO-NH₂ (673 mg, 4.57 mmol), NEM (581 µL, 4.57 mmol) und EDC·HCl (963 mg, 5.02 mmol) als rosa Feststoff (95 mg, 499 µmol, 11%) erhalten.

Smp.: 158 °C; 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 3.81 (s, 3H, N-CH₃), 7.12-7.16 (m, 1H, *H*_{Ar}), 7.20-7.24 (m, 1H, *H*_{Ar}), 7.48 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, *H*_{Ar}), 7.85 (s, 1H, *H*_{Ar}), 8.08 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, *H*_{Ar}), 8.71 (s, 1H, NH-OH), 10.49 (s, 1H, NH-OH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 32.8 (N-CH₃), 107.0 (*C*_{Ar}), 110.1 (*CH*_{Ar}), 120.5 (*CH*_{Ar}), 120.9 (*CH*_{Ar}), 121.9 (*CH*_{Ar}), 126.3 (*C*_{Ar}), 131.1 (*C*_{Ar}), 136.5 (*CH*_{Ar}), 163.7 (C(O)-NH); IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3159 (w), 2882 (w), 1546 (m), 1467 (m), 1378 (m), 1245 (m), 1073 (m), 992 (m), 852 (m), 730 (s), 670 (m), 551 (m); MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 190 (4) [M]⁺, 174 (19), 172 (100) [C₁₀H₈N₂O]⁺, 158 (41), 144 (80), 143 (67), 129 (50), 102 (36), 42 (55); HRMS (EI): *m/z* berechnet für C₁₀H₁₀N₂O₂ [M]⁺: 190.0742, gefunden: 190.0741; Elementaranalytik: berechnet für C₁₀H₁₀N₂O₂ (Mol. Wt. = 190.20): 63.15% C, 5.30% H, 14.73% N, gefunden: 62.78% C, 5.255% H, 13.57% N.

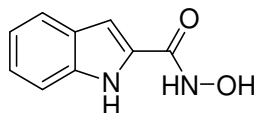
Methyl-1-methyl-1*H*-indol-3-carboxylat (107) (Schl-25201)

$C_{11}H_{11}NO_2$
Exact Mass: 189,079
Mol. Wt.: 189,2105

Das Produkt **107** wird nach AVV2 aus 1-Methylindol-3-carbonsäure (800 mg, 4.57 mmol) und $SOCl_2$ (400 μ L, 5.48 mmol) synthetisiert, mittels Säulenchromatographie (MTBE/2-Methylpentan = 2:1) gereinigt und als beiger Feststoff (465 mg, 2.46 mmol, 54%) erhalten.

Smp.: 87 °C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 3.80 (s, 3H, N- CH_3), 3.86 (s, 3H, O- CH_3), 7.21-7.29 (m, 2H, H_{Ar}), 7.52-7.55 (m, 1H, H_{Ar}), 8.00-8.02 (m, 1H, H_{Ar}), 8.12 (s, 1H, H_{Ar}); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 33.0 (N- CH_3), 50.6 (O- CH_3), 105.1 (C_{Ar}), 110.7 (CH_{Ar}), 120.5 (CH_{Ar}), 121.5 (CH_{Ar}), 122.3 (CH_{Ar}), 126.0 (C_{Ar}), 136.1 (CH_{Ar}), 136.9 (C_{Ar}), 164.4 (C(O)-O); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2948 (w), 1684 (s), 1532 (m), 1228 (s), 1152 (m), 1104 (s), 1017 (m), 776 (m), 738 (s), 565 (m); MS (EI, 70 eV) m/z (%) = 189 (100) $[M]^+$, 159 (8), 158 (77), 130 (8), 77 (6); HRMS (EI): m/z berechnet für $C_{11}H_{11}NO_2$ $[M]^+$: 189.0790, gefunden: 189.0804.

Der Schmelzpunkt sowie die 1H und ^{13}C NMR-Spektren stimmen mit den literaturbekannten Daten überein (Smp.: 87.6-88.7 °C).^[196]

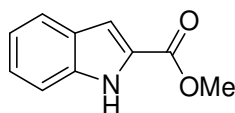
N-Hydroxy-1*H*-indol-2-carbamid (108) (Schl-25175)

$C_9H_8N_2O_2$
Exact Mass: 176,0586
Mol. Wt.: 176,172

Das Produkt **108** wird nach AVV7.1 aus Indol-2-carbonsäure (1.00 g, 6.21 mmol), HOBt (838 mg, 6.21 mmol), TBSO-NH₂ (914 mg, 6.21 mmol), NEM (785 μ L, 6.21 mmol) und EDC·HCl (1.31 g, 6.83 mmol) als violetter Feststoff (53 mg, 301 μ mol, 5%) erhalten.

Smp.: 128 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.07-7.16 (m, 1H, H_{Ar}), 7.23-7.36 (m, 1H, H_{Ar}), 7.43-7.46 (m, 1H, H_{Ar}), 7.50 (dt, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 11.85 (s, 1H, NH), 12.24 (s, 1H, NH-OH), 12.61 (s, 1H, NH-OH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 109.7 (C_{Ar}), 112.7 (CH_{Ar}), 120.6 (CH_{Ar}), 122.3 (CH_{Ar}), 124.0 (CH_{Ar}), 126.8 (CH_{Ar}), 127.5 (C_{Ar}), 137.9 (C_{Ar}), 159.8 (C(O)-NH); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3342 (w), 3295 (w), 1627 (m), 1520 (m), 1164 (m), 1135 (m), 1117 (m), 1076 (m), 940 (m), 823 (m), 807 (m), 734 (s), 676 (m), 541 (m), 521 (m), 432 (m), 413 (m); MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 162 (11), 161 (84), 159 (13), 158 (100) [$\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_2\text{O}$] $^+$, 144 (10), 143 (99), 130 (29), 115 (76), 103 (16), 40 (9); Elementaranalytik: berechnet für $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$ (Mol. Wt. = 176.17): 61.36% C, 4.58% H, 15.90% N, gefunden: 61.46% C, 4.555% H, 15.79% N.

Methyl-1H-indol-2-carboxylat (109) (Schl-25241)



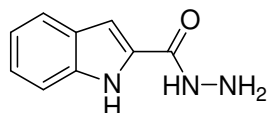
$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_2$
Exact Mass: 175.0633
Mol. Wt.: 175.184

Das Produkt **109** wird nach AVV2 aus Indol-2-carbonsäure (1.00 g, 6.21 mmol) und SOCl_2 (543 μL , 7.45 mmol) synthetisiert, mittels Säulenchromatographie (MTBE/2-Methylpentan = 2:1) gereinigt und als weißer Feststoff (894 mg, 5.10 mmol, 82%) erhalten.

Smp.: 155 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 3.87 (s, 3H, O- CH_3), 7.08 (t, J = 7.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.16 (d, J = 0.9 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.26 (t, J = 7.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 11.90 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 51.7 (O- CH_3), 107.7 (CH_{Ar}), 112.5 (CH_{Ar}), 120.1 (CH_{Ar}), 122.0 (CH_{Ar}), 124.6 (CH_{Ar}), 126.7 (C_{Ar}), 127.0 (C_{Ar}), 137.3 (C_{Ar}), 161.7 (C(O)-O); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3327 (w), 2936 (w), 1684 (m), 1526 (m), 1252 (m), 1208 (m), 745 (s), 735 (s), 655 (m), 433 (m); MS (EI, 70 eV) m/z (%) = 175 (88) [M] $^+$, 154 (16), 143 (100) [$\text{C}_9\text{H}_5\text{NO}$] $^+$, 128 (40), 126 (39), 115 (47), 114 (36), 112 (21), 100 (19), 86 (40); HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_2$ [M] $^+$: 175.0633, gefunden: 175.0631.

Der Schmelzpunkt sowie die IR-, ^1H und ^{13}C NMR-Spektren stimmen mit den literaturbekannten Daten überein (Smp.: $152\text{ }^\circ\text{C}$).^[197,198]

1*H*-Indol-2-carbohydrazid (**110**) (Schl-25266)



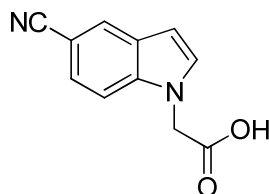
$\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{O}$
Exact Mass: 175,0746
Mol. Wt.: 175,1873

Das Produkt **110** wird nach AVV8.2 aus **109** (300 mg, 1.71 mmol) und Hydrazinhydrat (166 μL , 3.42 mmol) als beiger Feststoff (277 mg, 1.58 mmol, 92%) erhalten.

Smp.: $245\text{ }^\circ\text{C}$ (Zersetzung); ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ = 4.49 (s, 2H, NH-NH_2), 7.01-7.04 (m, 1H, H_{Ar}), 7.08 (d, J = 1.43, 1H, H_{Ar}), 7.15-7.18 (m, 1H, H_{Ar}), 7.43 (dd, J = 8.3, 0.9 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 9.74 (s, 1H, NH-NH_2), 11.56 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ = 101.8 (CH_{Ar}), 112.2 (CH_{Ar}), 119.6 (CH_{Ar}), 121.3 (CH_{Ar}), 123.0 (CH_{Ar}), 127.1 (C_{Ar}), 130.4 (C_{Ar}), 136.3 (C_{Ar}), 161.1 ($\text{C}(\text{O})$); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3303 (m), 3180 (w), 3029 (w), 1620 (m), 1532 (m), 1313 (m), 1136 (m), 817 (m), 746 (s), 637 (m); MS (EI, 70 eV) m/z (%) = 175 (46) $[\text{M}]^+$, 154 (10), 144 (100) $[\text{C}_9\text{H}_5\text{NO}]^+$, 143 (3), 117 (10), 116 (25), 115 (6), 90 (4), 89 (45), 63 (7); HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}]^+$: 175.0746, gefunden: 175.0742; Elementaranalytik: berechnet für $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{O}$ (Mol. Wt. = 175.19): 61.70% C, 5.18% H, 23.99% N, gefunden: 61.73% C, 5.313% H, 23.99% N.

Der Schmelzpunkt sowie die IR- und ^1H NMR-Spektren stimmen mit den literaturbekannten Daten überein (Smp.: $247\text{-}248\text{ }^\circ\text{C}$).^[195]

(5-Cyan-1*H*-indol-1-yl)ethansäure (**111**) (Schl-25235)

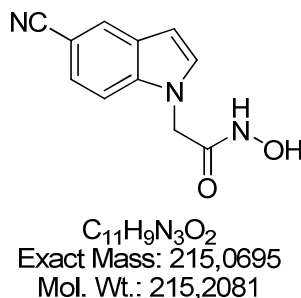


$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$
Exact Mass: 200,0586
Mol. Wt.: 200,1934

Das Produkt **111** wird nach AVV6 aus Indol-5-carbonitril (1.00 g, 7.03 mmol), NaH (338 mg, 14.1 mmol) und Bromethansäuremethylester (868 μ L, 7.74 mmol) als weißer Feststoff 1.22 g, 6.11 mmol, 87%) erhalten.

Smp.: 190 °C (Zersetzung); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 5.12 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-C(O)}$), 6.61 (dd, J = 3.2, 0.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.48 (dd, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.55 (d, J = 3.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.62 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.09 (dd, J = 1.5, 0.5 Hz, 1H, H_{Ar}), 13.06 (s, 1H, OH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 47.2 ($\text{CH}_2\text{-C(O)}$), 101.3 (C_{Ar}), 102.0 (CH_{Ar}), 111.3 (CH_{Ar}), 120.5 (CN), 123.9 (CH_{Ar}), 125.8 (CH_{Ar}), 127.8 (C_{Ar}), 132.4 (CH_{Ar}), 138.0 (C_{Ar}), 169.9 (C(O)-OH); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3128 (m), 2922 (m), 2226 (m), 1738 (m), 1482 (m), 1344 (m), 1186 (s), 802 (s), 734 (m), 623 (m); MS (EI, 70 eV) m/z (%) = 200 (27) $[\text{M}]^+$, 156 (14), 155 (100) $[\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_2]^+$, 142 (15), 128 (12), 115 (7), 101 (8); HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$: 200.0586, gefunden: 200.0588.

(5-Cyan-1*H*-indol-1-yl)-*N*-hydroxyethanamid (53**) (Schl-25245)**

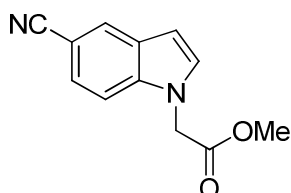


Das Produkt **53** wird nach AVV7.1 aus **111** (500 mg, 2.50 mmol), HOBt (338 mg, 2.50 mmol), TBSO-NH₂ (368 mg, 2.50 mmol), NEM (318 μ L, 2.50 mmol) und EDC·HCl (527 mg, 2.75 mmol) als beiger Feststoff (185 mg, 860 μ mol, 34%) erhalten.

Smp.: 178 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 4.81 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-C(O)}$), 6.61 (d, J = 3.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.47-7.61 (m, 3H, H_{Ar}), 8.08-8.09 (m, 1H, H_{Ar}), 9.06 (s, 1H, NH-OH), 10.93 (s, 1H, NH-OH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 46.6 ($\text{CH}_2\text{-C(O)}$), 101.3 (C_{Ar}), 101.9 (CH_{Ar}), 111.2 (CH_{Ar}), 120.5 (CN), 123.8 (CH_{Ar}), 125.9 (CH_{Ar}), 127.9 (C_{Ar}), 132.4 (CH_{Ar}), 137.8 (C_{Ar}), 163.8 (C(O)-NH); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3252 (w), 2220 (m), 1770 (m), 1665 (m), 1480 (m), 1340 (m), 1208 (m), 953 (m), 883 (m), 724 (s); MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 197 (29), 171 (30), 155 (26), 142 (42), 141 (13), 126 (16), 114 (11), 72 (80), 59 (100) $[\text{CHNO}_2]^+$, 56 (16); HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}]^+$:

215.0695, gefunden: 215.0706; Elementaranalytik: berechnet für $C_{11}H_9N_3O_2$ (Mol. Wt. = 215.21): 61.39% C, 4.22% H, 19.53% N, gefunden: 61.87% C, 4.481% H, 19.41% N.

Methyl-(5-cyan-1H-indol-1-yl)ethanoat (112) (Schl-25246)

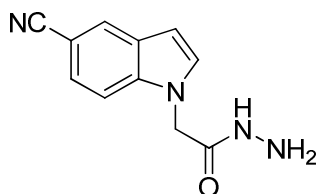


$C_{12}H_{10}N_2O_2$
Exact Mass: 214,0742
Mol. Wt.: 214,22

Das Produkt **112** wird nach AVV2 aus **111** (600 mg, 3.00 mmol) und $SOCl_2$ (262 μ L, 3.60 mmol) synthetisiert. mittels Säulenchromatographie (MTBE/2-Methylpentan = 2:1) gereinigt und als weißer Feststoff (480 mg, 2.24 mmol, 75%) erhalten.

Smp.: 98 °C; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 3.69 (s, 3H, O- CH_3), 5.25 (s, 2H, CH_2 -C(O)), 6.64 (dd, J = 3.3, 0.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.49 (dd, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.55 (d, J = 3.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.63 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.10 (d, J = 1.1 Hz, 1H, H_{Ar}); ^{13}C NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 47.0 (O- CH_3), 52.2 (CH_2 -C(O)). 101.5 (C_{Ar}), 102.3 (CH_{Ar}), 111.4 (CH_{Ar}), 120.6 (CN), 124.1 (CH_{Ar}), 126.0 (CH_{Ar}), 127.9 (C_{Ar}), 132.3 (CH_{Ar}), 138.1 (C_{Ar}), 169.1 (C(O)-O); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3108 (w), 2953 (w), 2217 (m), 1736 (m), 1484 (m), 1218 (m), 1181 (m), 877 (m), 800 (s), 733 (s); MS (EI, 70 eV) m/z (%) = 214 (45) $[M]^+$, 163 (7), 156 (11), 155 (100) $[C_{10}H_7N_2]^+$, 128 (9), 101 (6); HRMS (EI): m/z berechnet für $C_{12}H_{10}N_2O_2$ $[M]^+$: 214.0742, gefunden: 214.0748.

(5-Cyan-1H-indol-1-yl)ethanohydrazid (113) (Schl-25265)

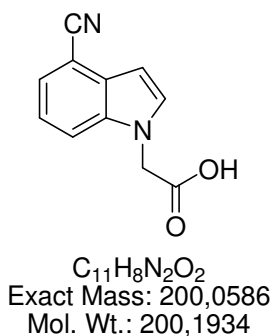


$C_{11}H_{10}N_4O$
Exact Mass: 214,0855
Mol. Wt.: 214,2233

Das Produkt **113** wird nach AVV8.2 aus **112** (300 mg, 1.40 mmol) und Hydrazinhydrat (136 μ L, 2.80 mmol) als beiger Feststoff (252 mg, 1.18 mmol, 84%) erhalten.

Smp.: 225 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ = 4.32 (s, 2H, NH-NH₂), 4.85 (s, 2H, CH₂-C(O)), 6.61 (dd, J = 3.2, 0.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.49 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.53 (d, J = 3.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.09 (d, J = 1.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 9.44 (s, 1H, NH-NH₂); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ = 47.4 (CH₂-C(O)), 101.2 (C_{Ar}), 101.8 (CH_{Ar}), 111.2 (CH_{Ar}), 120.5 (CN), 123.8 (CH_{Ar}), 125.9 (CH_{Ar}), 127.8 (C_{Ar}), 132.4 (CH_{Ar}), 137.8 (C_{Ar}), 166.2 (C(O)-O); IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3295 (m), 3091 (w), 2220 (m), 1650 (s), 1483 (m), 1259 (m), 987 (m), 801 (s), 768 (s), 711 (m); MS (EI, 70 eV) m/z (%) = 214 (34) [M]⁺, 185 (14), 155 (100) [C₁₀H₇N₂]⁺, 142 (13), 129 (18), 83 (10), 73 (28), 69 (19), 60 (24), 55 (30); HRMS (EI): m/z berechnet für C₁₁H₁₀N₄O [M]⁺: 214.0855, gefunden: 214.0840; Elementaranalytik: berechnet für C₁₁H₁₀N₄O (Mol. Wt. = 214.22): 61.67% C, 4.71% H, 26.15% N, gefunden: 61.75% C, 4.769% H, 26.03% N.

(4-Cyan-1*H*-indol-1-yl)ethansäure (**114**) (Schl-25293)

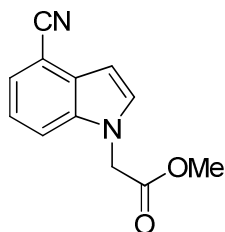


Das Produkt **114** wird nach AVV6 aus 4-Cyanindol (1.50 g, 10.6 mmol), NaH (506 mg, 21.1 mmol) und Bromethansäuremethylester (1.30 mL, 11.6 mmol) synthetisiert, aus EtOH umkristallisiert und als beiger Feststoff (753 mg, 3.76 mmol, 35%) erhalten.

Smp.: 196 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 5.14 (s, 2H, CH₂-C(O)), 6.62 (dd, J = 3.2, 0.9 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.28 (dd, J = 8.2, 7.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.56 (dd, J = 7.3, 0.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.65 (d, J = 3.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.81-7.83 (m, 1H, H_{Ar}); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 47.2 (CH₂-C(O)), 99.3 (CH_{Ar}), 101.4 (C_{Ar}), 115.6 (CH_{Ar}), 118.6 (CN), 121.2 (CH_{Ar}), 124.8 (CH_{Ar}), 128.9 (C_{Ar}), 133.2 (CH_{Ar}), 136.2 (C_{Ar}), 170.1 (C(O)-OH); IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 2922 (w), 2852 (w), 2226 (w), 1701 (m), 1439 (m), 1295 (m), 1233 (m), 751 (s), 720 (m), 675 (m), 617 (m); MS (ESI): m/z (%) = 223 (60) [M+Na]⁺, 201

(100) $[M+H]^+$; HRMS (EI, 70 eV): m/z berechnet für $C_{11}H_8N_2O_2$ $[M]^+$: 200.0586, gefunden: 200.0598.

Methyl-(4-cyan-1*H*-indol-1-yl)ethanoat (115) (Schl-25354)

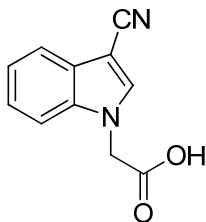


$C_{12}H_{10}N_2O_2$
Exact Mass: 214,0742
Mol. Wt.: 214,2200

Das Produkt **115** wird nach AVV2 aus **114** (500 mg, 2.50 mmol) und $SOCl_2$ (219 μ L, 3.00 mmol) synthetisiert, mittels Säulenchromatographie (MTBE/Cyclohexan = 2:1) gereinigt und als gelber Feststoff (184 mg, 859 μ mol, 34%) erhalten.

Smp.: 108 °C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 3.69 (s, 3H, O- CH_3), 5.27 (s, 2H, CH_2 -C(O)), 6.64 (dd, J = 3.2, 0.9 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.29 (dd, J = 8.2, 7.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.57 (dd, J = 7.3, 0.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.65 (d, J = 3.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.82-7.85 (m, 1H, H_{Ar}); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 47.0 (CH_2 -C(O)), 52.1 (O- CH_3), 99.5 (CH_{Ar}), 101.5 (C_{Ar}), 115.5 (CH_{Ar}), 118.4 (CN), 121.3 (CH_{Ar}), 124.9 (CH_{Ar}), 128.9 (C_{Ar}), 133.0 (CH_{Ar}), 136.1 (C_{Ar}), 169.1 (C(O)-O); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2923 (w), 2853 (w), 2225 (m), 1745 (m), 1442 (m), 1345 (m), 1298 (m), 1211 (m), 1185 (m), 996 (m), 753 (s), 696 (m), 401 (m); MS (ESI): m/z (%) = 215 (100) $[M+H]^+$; HRMS (EI, 70 eV): m/z berechnet für $C_{12}H_{10}N_2O_2$ $[M]^+$: 214.0742, gefunden: 214.0742.

(3-Cyan-1*H*-indol-1-yl)ethansäure (116) (Schl-25372)

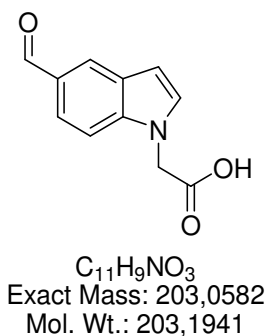


$C_{11}H_8N_2O_2$
Exact Mass: 200,0586
Mol. Wt.: 200,1934

Das Produkt **116** wird nach AVV6 aus 3-Cyanoindol (1.00 g, 7.03 mmol), NaH (235 mg, 10.6 mmol) und Bromethansäuremethylester (1.03 mL, 9.14 mmol) als brauner Feststoff (1.03 g, 5.14 mmol, 73%) erhalten.

Smp.: 186 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 5.13 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-C(O)}$), 7.23-7.32 (m, 2H, H_{Ar}), 7.58-7.63 (m, 2H, H_{Ar}), 8.21 (s, 1H, H_{Ar}), 13.20 (s, 1H, OH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 47.5 ($\text{CH}_2\text{-C(O)}$), 84.1 (C_{Ar}), 111.5 (CH_{Ar}), 115.7 (CN), 118.6 (CH_{Ar}), 122.0 (CH_{Ar}), 123.6 (C_{Ar}), 135.8 (C_{Ar}), 137.9 (CH_{Ar}), 169.4 (C(O)-OH); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3125 (w), 2922 (w), 2226 (m), 1737 (m), 1527 (m), 1193 (m), 1172 (m), 746 (s), 606 (m), 507 (m), 425 (m), 417 (m); MS (ESI): m/z (%) = 423 (39) $[2\text{M}+\text{Na}]^+$, 223 (97) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 201 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$: 200.0586, gefunden: 200.0615.

(5-Formyl-1*H*-indol-1-yl)ethansäure (**117**) (Schl-25236)

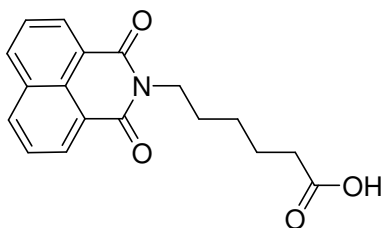


Das Produkt **117** wird nach AVV6 aus Indol-5-carbaldehyd (1.00 g, 6.89 mmol), NaH (331 mg, 13.8 mmol) und Bromethansäuremethylester (851 μL , 7.58 mmol) als oranger Feststoff (1.31 g, 6.46 mmol, 94%) erhalten.

Smp.: 180 °C (Zersetzung); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 5.12 ($\text{CH}_2\text{-C(O)}$), 6.69 (dd, J = 3.2, 0.5 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.51 (d, J = 3.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.68 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.19 (d, J = 1.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 9.99 (s, 1H, CHO), 12.94 (s, 1H, OH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 47.3 ($\text{CH}_2\text{-C(O)}$), 103.0 (CH_{Ar}), 110.6 (CH_{Ar}), 121.1 (CH_{Ar}), 125.6 (CH_{Ar}), 127.9 (C_{Ar}), 129.0 (C_{Ar}), 131.9 (CH_{Ar}), 139.7 (C_{Ar}), 170.0 (C(O)-OH), 192.5 (CHO); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2921 (w), 2852 (w), 1729 (m), 1603 (m), 1308 (m), 1210 (s), 1124 (m), 763 (m), 691 (m), 584 (m); MS (EI, 70 eV) m/z (%) = 203 (55) $[\text{M}]^+$, 202 (7), 159 (14), 158 (100) $[\text{C}_{10}\text{H}_8\text{NO}]^+$, 131 (6), 130 (16), 129 (12), 128 (7), 103 (11), 102 (6); HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_3$ $[\text{M}]^+$: 203.0582, gefunden: 203.0585.

5.3.2 Naphthalsäureimidderivate

6-(1,3-Dioxo-1*H*,3*H*-benzo[*de*]isochinolin-2-yl)hexansäure (**56**) (Schl-25033)

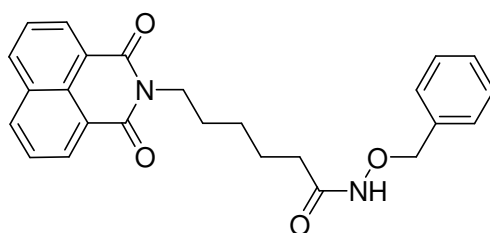


$C_{18}H_{17}NO_4$
Exact Mass: 311,1158
Mol. Wt.: 311,3319

Das Produkt **56** wird nach AVV3.1 aus Naphthalsäureanhydrid (2.50 g, 12.6 mmol), 6-Aminohexansäure (1.66 g, 12.6 mmol) und DBU (1.88 mL, 12.6 mmol) als beiger Feststoff (2.58 g, 8.27 mmol, 66%) erhalten.

Smp.: 135 °C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 1.30-1.38 (m, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 1.51-1.66 (m, 4H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 2.21 (t, J = 7.4 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 4.01 (t, J = 7.6 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 7.81-7.85 (m, 2H, H_{Ar}), 8.40-8.46 (m, 4H, H_{Ar}); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 24.1 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 26.0 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 27.2 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 33.4 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 39.4 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 121.9 (C_{Ar}), 127.1 (2x C_{Ar}), 130.6 (2x CH_{Ar}), 131.2 (C_{Ar}), 134.2 (4x CH_{Ar}), 163.3 (2x $C(O)-N$), 174.3 ($C(O)-OH$); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2938 (w), 2864 (w), 1692 (m), 1658 (s), 1587 (m), 1438 (m), 1385 (m), 1342 (m), 1234 (m), 1139 (m), 1103 (m), 1067 (m), 881 (m), 846 (m), 779 (s), 642 (m), 541 (m), 490 (m); MS (ESI): m/z (%) = 334 (100) $[M+Na]^+$; HRMS (ESI): m/z berechnet für $C_{18}H_{17}NO_4Na$ $[M+Na]^+$: 334.1055, gefunden: 334.1045.

Der Schmelzpunkt sowie die 1H und ^{13}C NMR-Spektren stimmen mit den literaturbekannten Daten überein (Smp.: 134-136 °C).^[185]

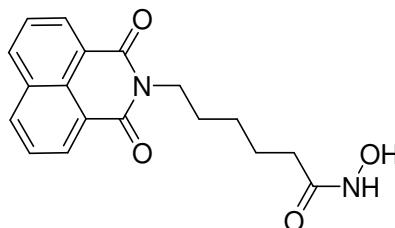
N-Benzoyloxy-6-(1,3-dioxo-1*H*,3*H*-benzo[*de*]isochinolin-2-yl)hexanamid (57)

$C_{25}H_{24}N_2O_4$
Exact Mass: 416,1736
Mol. Wt.: 416,4691

Das Produkt **57** wird nach AVV7.3 aus **56** (2.00 g, 6.42 mmol), Oxalylchlorid (0.84 mL, 9.64 mmol), *O*-Benzylhydroxylamin (1.12 mL, 9.64 mmol) und TEA (1.34 mL, 9.64 mmol) synthetisiert, mittels Säulenchromatographie (EtOAc/2-Methylpentan = 2:1) gereinigt und als weißer Feststoff (1.64 g, 3.92 mmol, 61%) erhalten.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 1.25-1.34 (m, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 1.50-1.66 (m, 4H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 1.96 (t, J = 7.4 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 4.02 (t, J = 7.4 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 4.74 (s, 2H, O- CH_2 -Ar), 7.35 (s, 5H, H_{Ar}), 7.82-7.86 (m, 2H, H_{Ar}), 8.41-8.43 (m, 2H, H_{Ar}), 8.46-8.48 (m, 2H, H_{Ar}), 10.91 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 24.6 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 25.9 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 27.2 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 32.0 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 76.7 (O- CH_2 -Ar), 122.0 (C_{Ar}), 127.1 (2x CH_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 128.2 (2x CH_{Ar}), 128.7 (2x C_{Ar}), 130.6 (2x CH_{Ar}), 131.2 (C_{Ar}), 134.2 (2x CH_{Ar}), 136.0 (C_{Ar}), 163.3 (2x C(O)-N), 169.2 (C(O)-NH).

Da es sich bei **57** um eine Zwischenstufe handelt, wurden zur Charakterisierung lediglich 1H und ^{13}C NMR-Spektren aufgenommen.

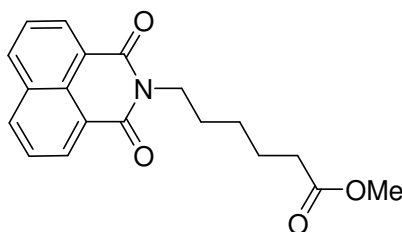
6-(1,3-Dioxo-1*H*,3*H*-benzo[*de*]isochinolin-2-yl)-*N*-hydroxyhexanamid (28)**(Schl-25039)**

$C_{18}H_{18}N_2O_4$
Exact Mass: 326,1267
Mol. Wt.: 326,3465

Das Produkt **28** wird nach AVV7.4 aus **57** (500 mg, 1.20 mmol) als gelber Feststoff (143 mg, 0.438 mmol, 37%) erhalten.

Smp.: 164 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 1.28-1.35 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 1.51-1.66 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 1.96 (t, J = 7.4 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 4.01 (t, J = 7.6 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 7.82-7.87 (m, 2H, H_{Ar}), 8.41-8.47 (m, 4H, H_{Ar}), 8.63 (s, 1H, NH-OH), 10.31 (s, 1H, NH-OH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 24.8 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 26.1 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 27.3 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 32.1 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 39.1 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 122.0 (C_{Ar}), 127.1 (2x CH_{Ar}), 127.3 (2x C_{Ar}), 130.6 (2x CH_{Ar}), 131.2 (C_{Ar}), 134.2 (2x CH_{Ar}), 163.3 (2x C(O)-N), 169.2 (C(O)-NH); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3300 (w), 3196 (w), 3069 (w), 2946 (w), 1689 (m), 1651 (m), 1619 (s), 1589 (m), 1389 (m), 1347 (s), 1239 (m), 1166 (m), 1042 (m), 964 (m), 775 (s), 654 (m), 590 (m), 506 (m), 401 (s); MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 327 (3) $[\text{M}]^+$, 311 (74), 308 (19), 294 (30), 252 (29), 210 (62), 199 (15), 198 (93), 197 (100) $[\text{C}_{12}\text{H}_6\text{NO}_2]^+$, 180 (24); HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}]^+$: 326.1267, gefunden: 326.1278; Elementaranalytik: berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ (Mol.Wt. = 326.35): 66.25% C, 5.56% H, 8.58% N, gefunden: 66.31% C, 5.814% H, 8.60% N.

Methyl-6-(1,3-dioxo-1*H*,3*H*-benzo[*de*]isochinolin-2-yl)hexanoat (58**) (Schl-25131)**



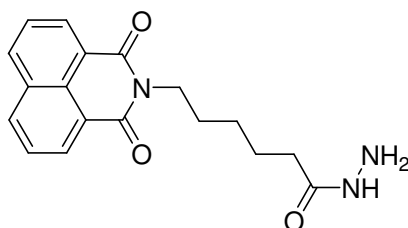
$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_4$
Exact Mass: 325,1314
Mol. Wt.: 325,3585

Das Produkt **58** wird nach AVV2 aus **56** (200 mg, 642 μmol) und SOCl_2 (56.2 μL , 771 μmol) als weißer Feststoff (180 mg, 553 μmol , 86%) erhalten.

Smp.: 98 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 1.30-1.38 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 1.54-1.67 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 2.31 (t, J = 7.4 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 3.56 (s, 3H, O- CH_3), 4.02 (t, J = 7.4 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 7.83-7.87 (m, 2H, H_{Ar}), 8.43 (dd, J = 8.4, 1.0 Hz, 2H, H_{Ar}), 8.47 (dd, J = 7.2, 1.1 Hz, 2H, H_{Ar}); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 24.7 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 26.1 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 27.3 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 32.1 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 39.1 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 122.0 (C_{Ar}), 127.1 (2x CH_{Ar}), 127.3 (2x C_{Ar}), 130.6 (2x CH_{Ar}), 131.2 (C_{Ar}), 134.2 (2x CH_{Ar}), 163.3 (2x C(O)-N), 169.2 (C(O)-NH); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3300 (w), 3196 (w), 3069 (w), 2946 (w), 1689 (m), 1651 (m), 1619 (s), 1589 (m), 1389 (m), 1347 (s), 1239 (m), 1166 (m), 1042 (m), 964 (m), 775 (s), 654 (m), 590 (m), 506 (m), 401 (s); MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 327 (3) $[\text{M}]^+$, 311 (74), 308 (19), 294 (30), 252 (29), 210 (62), 199 (15), 198 (93), 197 (100) $[\text{C}_{12}\text{H}_6\text{NO}_2]^+$, 180 (24); HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ $[\text{M}]^+$: 325.1314, gefunden: 325.1314; Elementaranalytik: berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ (Mol.Wt. = 325.3585): 67.63% C, 4.33% H, 7.04% N, gefunden: 67.63% C, 4.33% H, 7.04% N.

CH₂-CH₂-C(O)), 26.5 (CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 27.7 (CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 33.7 (CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 40.0 (CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 51.7 (O-CH₃), 122.6 (2x C_{Ar}), 127.7 (2x CH_{Ar}), 127.9 (C_{Ar}), 131.2 (2x CH_{Ar}), 131.8 (C_{Ar}), 134.8 (2x CH_{Ar}), 163.9 (2x C(O)-N), 173.8 (C(O)-OH); IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3070 (w), 2936 (w), 2871 (w), 1726 (m), 1694 (m), 1656 (s), 1589 (m), 1436 (m), 1384 (m), 1342 (m), 1235 (m), 1166 (m), 1140 (m), 1069 (m), 878 (m), 846 (m), 780 (s), 648 (m), 544 (m), 487 (m); MS (ESI): m/z (%) = 673 (23) [2 M+Na]⁺, 349 (100) [M+Na]⁺; HRMS (ESI): m/z berechnet für C₁₉H₁₉NO₄Na [M+Na]⁺: 348.1212, gefunden: 348.1199.

6-(1,3-Dioxo-1*H*,3*H*-benzo[*de*]isochinolin-2-yl)hexanohydrazid (59) (Schl-25181)



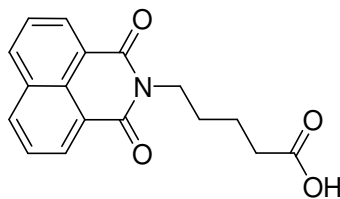
C₁₈H₁₉N₃O₃
Exact Mass: 325,1426
Mol. Wt.: 325,3618

Das Produkt **59** wird nach AVV8.2 aus **58** (290 mg, 1.20 mmol) und Hydrazinhydrat (116 μ L, 2.40 mmol) als gelber Feststoff (321 mg, 987 μ mol, 82%) erhalten.

Smp.: 160 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 1.31 (tt, J = 8.1, 7.2 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 1.54 (tt, J = 7.7, 7.4 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 1.62 (tt, J = 7.6, 7.4 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 2.02 (t, J = 7.3 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 4.01 (t, J = 7.4 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 4.13 (s, 2H, NH-NH₂), 7.85 (dd, J = 8.2, 7.3 Hz, 2H, *H*_{Ar}), 8.43 (dd, J = 8.4, 1.0 Hz, 2H, *H*_{Ar}), 8.46 (dd, J = 7.3, 1.0 Hz, 2H, *H*_{Ar}), 8.89 (s, 1H, NH-NH₂); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ = 24.9 (CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 26.2 (CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 27.3 (CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 33.2 (CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 39.0 (CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 122.0 (2x C_{Ar}), 127.1 (2x CH_{Ar}), 127.3 (C_{Ar}), 130.6 (2x CH_{Ar}), 131.2 (C_{Ar}), 134.2 (2x CH_{Ar}), 163.3 (2x C(O)-N), 171.5 (C(O)-NH); IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3342 (w), 3303 (m), 2940 (w), 2863 (w), 1699 (m), 1662 (m), 1639 (m), 1625 (m), 1587 (m), 1386 (m), 1340 (m), 1236 (m), 777 (s), 708 (m), 546 (m); MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 325 (24) [M]⁺, 295 (26), 294 (100) [C₁₈H₁₆NO₃]⁺, 266 (15), 252 (10), 211 (12), 210 (65), 199 (16), 198 (90), 96 (11); HRMS (EI): m/z berechnet für C₁₈H₁₉N₃O₃ [M]⁺:

325.1426, gefunden: 325.1434; Elementaranalytik: berechnet für $C_{18}H_{19}N_3O_3$ (Mol. Wt. = 325.36): 66.45% C, 5.89% H, 12.91% N, gefunden: 66.16% C, 5.946% H, 12.68% N.

5-(1,3-Dioxo-1*H*,3*H*-benzo[*de*]isochinolin-2-yl)pentansäure (118) (Schl-25117)

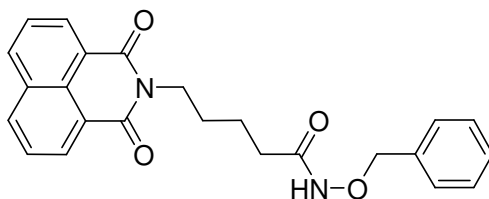


$C_{17}H_{15}NO_4$
Exact Mass: 297,1001
Mol. Wt.: 297,3053

Das Produkt **118** wird nach AVV3.1 aus Naphthalsäureanhydrid (2.50 g, 12.6 mmol), 5-Aminopentansäure (1.48 g, 12.6 mmol) und DBU (1.88 mL, 12.6 mmol) als brauner Feststoff (3.75 g, 12.6 mmol, 100%) erhalten.

Smp.: 165 °C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 1.52-1.69 (m, 4H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 2.27 (t, J = 7.3 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 4.03 (t, J = 7.2 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 7.82 (dd, J = 8.1, 7.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 8.40 (dd, J = 8.4, 1.0 Hz, 2H, H_{Ar}), 8.44 (dd, J = 7.2, 1.0 Hz, 2H, H_{Ar}); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 22.0 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 27.1 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 33.3 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 39.2 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 121.9 (2x C_{Ar}), 127.1 (2x CH_{Ar}), 127.2 (C_{Ar}), 130.6 (2x CH_{Ar}), 131.2 (C_{Ar}), 134.2 (2x CH_{Ar}), 163.3 (2x $C(O)-N$), 174.2 ($C(O)-OH$); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3139 (w), 2956 (w), 2874 (w), 1730 (m), 1692 (m), 1643 (s), 1463 (m), 1441 (m), 1390 (m), 1341 (m), 1240 (m), 1162 (m), 1061 (m), 918 (m), 855 (m), 786 (s), 736 (m), 661 (m), 543 (m); MS (ESI): m/z (%) = 617 (27) [$2 M+Na$] $^+$, 320 (85) [$M+Na$] $^+$; HRMS (ESI): m/z berechnet für $C_{17}H_{15}NO_4Na$ [$M+Na$] $^+$: 320.0899, gefunden: 320.0868.

***N*-Benzyloxy-5-(1,3-dioxo-1*H*,3*H*-benzo[*de*]isochinolin-2-yl)pentanamid (119)**



$C_{24}H_{22}N_2O_4$
Exact Mass: 402,158
Mol. Wt.: 402,4425

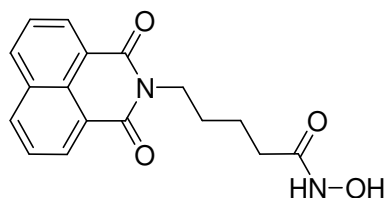
Das Produkt **119** wird nach AVV7.3 aus **118** (1.00 g, 3.36 mmol), Oxalylchlorid (440 μ L, 5.05 mmol), *O*-Benzylhydroxylamin (584 μ L, 5.05 mmol) und TEA (699 μ L, 5.05 mmol) synthetisiert, mittels Säulenchromatographie (EtOAc/2-Methylpentan = 2:1) gereinigt und als weißer Feststoff (660 mg, 1.64 mmol, 49%) erhalten.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 1.49-1.66 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 2.01 (t, J = 7.0 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 4.04 (t, J = 6.9 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 4.76 (s, 2H, O- $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 7.26-7.37 (m, 5H, H_{Ar}), 7.86 (dd, J = 8.2, 7.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 8.44 (dd, J = 8.4, 1.0 Hz, 2H, H_{Ar}), 8.48 (dd, J = 7.2, 1.1 Hz, 2H, H_{Ar}), 10.92 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 22.5 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 27.1 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 31.9 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 39.3 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 76.7 (O- $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 122.0 (2x C_{Ar}), 127.1 (2x CH_{Ar}), 127.3 (C_{Ar}), 128.0 (C_{Ar}), 128.1 (2x CH_{Ar}), 128.6 (2x CH_{Ar}), 130.6 (2x CH_{Ar}), 131.2 (C_{Ar}), 134.2 (2x CH_{Ar}), 136.0 (C_{Ar}), 163.3 (2x C(O)-N), 169.0 (C(O)-NH).

Da es sich bei **119** um eine Zwischenstufe handelt, wurden zur Charakterisierung lediglich ^1H und ^{13}C NMR-Spektren aufgenommen.

5-(1,3-Dioxo-1*H*,3*H*-benzo[*de*]isochinolin-2-yl)-*N*-hydroxypentanamid (**60**)

(Schl-25142)



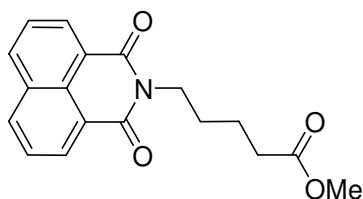
$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$
Exact Mass: 312,111
Mol. Wt.: 312,3199

Das Produkt **60** wird nach AVV7.4 aus **119** (640 mg, 1.59 mmol) als weißer Feststoff (300 mg, 961 μ mol, 60%) erhalten.

Smp.: 175 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 1.51-1.66 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 2.00 (t, J = 6.9 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 4.03 (t, J = 6.8 Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 7.85 (dd, J = 8.2, 7.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 8.43 (dd, J = 8.4, 1.0 Hz, 2H, H_{Ar}), 8.47 (dd, J = 7.2, 1.0 Hz, 2H, H_{Ar}), 8.64 (s, 1H, NH-OH), 10.32 (s, 1H, NH-OH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 22.8 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 27.2 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 32.0 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 39.3 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 121.9

(2x C_{Ar}), 127.1 (2x CH_{Ar}), 127.3 (C_{Ar}), 130.6 (2x CH_{Ar}), 131.2 (C_{Ar}), 134.2 (2x CH_{Ar}), 163.3 (2x $C(O)-N$), 168.8 ($C(O)-NH$); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3329 (w), 3232 (w), 3068 (w), 2929 (w), 1695 (m), 1652 (m), 1615 (m), 1438 (m), 1336 (m), 1242 (m), 1052 (m), 846 (w), 777 (s), 653 (m), 537 (m); MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 312 (19) $[M]^+$, 297 (40), 280 (28), 239 (43), 238 (60), 224 (20), 211 (63), 210 (92), 198 (65), 197 (100) $[C_{12}H_6NO_2]^+$; Elementaranalytik: berechnet für $C_{17}H_{16}N_2O_4$ (Mol. Wt. = 312.32): 65.38% C, 5.16% H, 8.97% N, gefunden: 65.46% C, 5.331% H, 9.04% N.

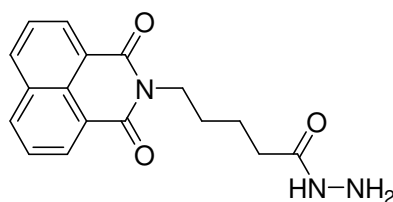
Methyl-5-(1,3-dioxo-1*H*,3*H*-benzo[*de*]isochinolin-2-yl)pentanoat (120) (Schl-25140)



$C_{18}H_{17}NO_4$
Exact Mass: 311,1158
Mol. Wt.: 311,3319

Das Produkt **120** wird nach AVV2 aus **118** (600 mg, 2.02 mmol) und $SOCl_2$ (177 μ L, 2.42 mmol) als weißer Feststoff (580 mg, 1.86 mmol, 92%) erhalten.

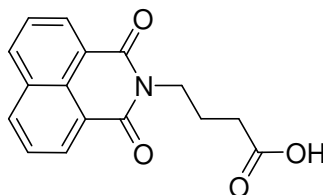
Smp.: 88 °C; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 1.54-1.69 (m, 4H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 2.36 (t, J = 7.3 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 3.56 (s, 3H, O- CH_3), 4.04 (t, J = 6.6 Hz, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 7.85 (t, J = 7.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 8.42-8.48 (m, 4H, H_{Ar}); ^{13}C NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 22.5 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 27.6 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 33.5 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 39.8 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 51.7 (O- CH_3), 122.6 (2x C_{Ar}), 127.7 (2x CH_{Ar}), 127.9 (C_{Ar}), 131.3 (2x CH_{Ar}), 131.8 (C_{Ar}), 134.8 (2x CH_{Ar}), 164.0 (2x $C(O)-N$), 173.7 ($C(O)-O$); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3064 (w), 2953 (w), 2868 (w), 1721 (m), 1694 (m), 1658 (s), 1587 (m), 1439 (m), 1329 (m), 1236 (m), 1199 (m), 1061 (m), 1004 (m), 922 (m), 780 (s), 739 (m), 653 (m), 543 (m), 503 (m); MS (ESI): m/z (%) = 645 (8) $[2M+Na]^+$, 334 (100) $[M+Na]^+$, 312 (38) $[M+H]^+$; HRMS (ESI): m/z berechnet für $C_{18}H_{17}NO_4Na$ $[M+Na]^+$: 334.1055, gefunden: 334.1041.

5-(1,3-Dioxo-1*H*,3*H*-benzo[*de*]isochinolin-2-yl)pentanohydrazid (121) (Schl-25217)

$C_{17}H_{17}N_3O_3$
 Exact Mass: 311,127
 Mol. Wt.: 311,3352

Das Produkt **121** wird nach AVV8.2 aus **120** (300 mg, 964 μ mol) und Hydrazinhydrat (93.6 μ L, 1.93 mmol) als weißer Feststoff (152 mg, 488 μ mol, 51%) erhalten.

Smp.: 161 °C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 1.51-1.66 (m, 4H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 2.06 (t, J = 6.9 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 4.03 (t, J = 7.1 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 4.13 (s, 2H, $NH-NH_2$), 7.84 (t, J = 7.9 Hz, 2H, H_{Ar}), 8.41-8.49 (m, 4H, H_{Ar}), 8.90 (s, 1H, $NH-NH_2$); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 22.9 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 27.3 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 33.2 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 39.3 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 121.9 (2x C_{Ar}), 127.1 (2x CH_{Ar}), 127.3 (C_{Ar}), 130.6 (2x CH_{Ar}), 131.2 (C_{Ar}), 134.2 (2x CH_{Ar}), 163.3 (2x $C(O)-N$), 171.3 ($C(O)-NH$); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3287 (w), 2944 (w), 1655 (s), 1590 (m), 1362 (m), 1239 (m), 1059 (m), 781 (s), 715 (m), 614 (m); MS (EI, 70 eV) m/z (%) = 311 (31) $[M]^+$, 281 (20), 280 (100) $[C_{17}H_{14}NO_3]^+$, 252 (14), 210 (43), 199 (8), 198 (36), 180 (18), 152 (11), 127 (9); HRMS (EI): m/z berechnet für $C_{17}H_{17}N_3O_3$ $[M]^+$: 311.1270, gefunden: 311.1252; Elementaranalytik: berechnet für $C_{17}H_{17}N_3O_3$ (Mol. Wt. = 311.33): 65.58% C, 5.50% H, 13.50% N, gefunden: 65.50% C, 5.735% H, 13.20% N.

4-(1,3-Dioxo-1*H*,3*H*-benzo[*de*]isochinolin-2-yl)butansäure (122) (Schl-25109)

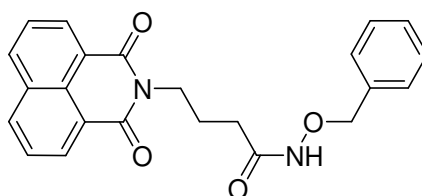
$C_{16}H_{13}NO_4$
 Exact Mass: 283,0845
 Mol. Wt.: 283,2787

Das Produkt **122** wird nach AVV3.1 aus Naphthalsäureanhydrid (2.50 g, 12.6 mmol), 4-Aminobutansäure (1.30 g, 12.6 mmol) und DBU (1.88 mL, 12.6 mmol) als beiger Feststoff (3.44 g, 12.1 mmol, 96%) erhalten.

Smp.: 183 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 1.89 (tt, J = 7.1 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 2.31 (t, J = 7.4 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 4.09 (t, J = 6.9 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 7.83-7.87 (m, 2H, H_{Ar}), 8.42 (dd, J = 8.4, 1.0 Hz, 2H, H_{Ar}), 8.47 (dd, J = 7.2, 1.0 Hz, 2H, H_{Ar}), 12.02 (s, 1H, OH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 23.0 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 31.3 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 39.1 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 122.1 (2x C_{Ar}), 127.1 (2x CH_{Ar}), 127.3 (C_{Ar}), 130.6 (2x CH_{Ar}), 131.2 (C_{Ar}), 134.1 (2x CH_{Ar}), 163.5 (2x C(O)-N), 173.9 (C(O)-OH); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2963 (w), 2926 (w), 2663 (w), 1693 (s), 1653 (s), 1586 (m), 1438 (m), 1385 (m), 1341 (m), 1233 (m), 1170 (m), 1144 (m), 1034 (m), 963 (m), 846 (m), 777 (s), 634 (m), 542 (m), 474 (m); MS (ESI): m/z (%) = 589 (70) [$2\text{ M}+\text{Na}$] $^+$, 306 (100) [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$; HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 306.0742, gefunden: 306.0782.

Der Schmelzpunkt sowie die ^1H und ^{13}C NMR-Spektren stimmen mit den literaturbekannten Daten überein (Smp.: 186-188 °C).^[185]

***N*-Benzyloxy-4-(1,3-dioxo-1*H*,3*H*-benzo[*de*]isochinolin-2-yl)butanamid (123)**



$\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$
Exact Mass: 388,1423
Mol. Wt.: 388,4159

Das Produkt **123** wird nach AVV7.3 aus **122** (1.00 g, 3.53 mmol), Oxalylchlorid (462 μL , 5.30 mmol), *O*-Benzyloxyhydroxylamin (613 μL , 5.30 mmol) und TEA (734 μL , 5.30 mmol) synthetisiert, mittels Säulenchromatographie (EtOAc/2-Methylpentan = 2:1) gereinigt und als weißer Feststoff (765 mg, 1.97 mmol, 56%) erhalten.

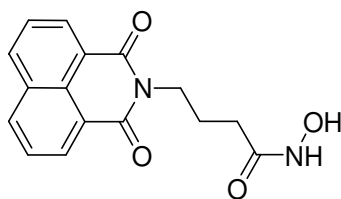
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 1.90 (tt, J = 7.3 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 2.07 (t, J = 7.8 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 4.07 (t, J = 7.0 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 4.71 (s, 2H, O- $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 7.34 (s, 5H, H_{Ar}), 7.86 (dd, J = 8.2, 7.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 8.44 (dd, J = 8.4, 1.0 Hz, 2H, H_{Ar}), 8.49 (dd, J = 7.2, 1.0 Hz, 2H, H_{Ar}), 10.93 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 24.1 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 30.6 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$),

C(O)), 39.8 (CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 77.3 (O-CH₂-Ar), 122.7 (2x C_{Ar}), 127.7 (2x CH_{Ar}), 128.0 (C_{Ar}), 128.8 (4x CH_{Ar}), 129.2 (CH_{Ar}), 131.3 (2x CH_{Ar}), 131.9 (C_{Ar}), 134.8 (2x CH_{Ar}), 136.6 (C_{Ar}), 164.0 (2x C(O)-N), 169.4 (C(O)-NH).

Da es sich bei **123** um eine Zwischenstufe handelt, wurden zur Charakterisierung lediglich ¹H und ¹³C NMR-Spektren aufgenommen.

4-(1,3-Dioxo-1*H*,3*H*-benzo[*de*]isochinolin-2-yl)-*N*-hydroxybutanamid (**61**)

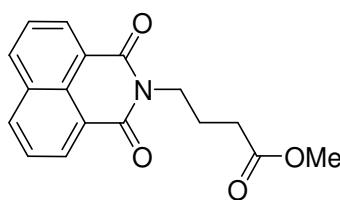
(Schl-25133)



C₁₆H₁₄N₂O₄
Exact Mass: 298,0954
Mol. Wt.: 298,2934

Das Produkt **61** wird nach AVV7.4 aus **123** (750 mg, 1.93 mmol) als weißer Feststoff (217 mg, 727 µmol, 38%) erhalten.

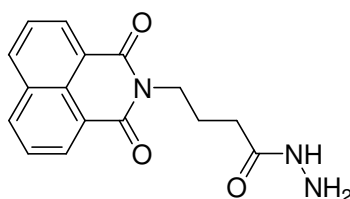
Smp.: 184 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 1.87 (tt, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 2.05 (t, *J* = 7.1 Hz, CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 4.06 (t, *J* = 7.1 Hz, CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 7.87 (dd, *J* = 8.2, 7.3 Hz, 2H, *H*_{Ar}), 8.45 (dd, *J* = 8.4, 1.0 Hz, 2H, *H*_{Ar}), 8.49 (dd, *J* = 7.3, 1.1 Hz, 2H, *H*_{Ar}), 8.66 (s, 1H, NH-OH), 10.33 (s, 1H, NH-OH); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ = 23.9 (CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 30.1 (CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 39.5 (CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 122.1 (2x C_{Ar}), 127.1 (2x CH_{Ar}), 127.4 (C_{Ar}), 130.6 (2x CH_{Ar}), 131.2 (C_{Ar}), 134.2 (2x CH_{Ar}), 163.4 (2x C(O)-N), 168.4 (C(O)-NH); IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3234 (w), 3057 (w), 2953 (w), 1694 (m), 1655 (m), 1586 (m), 1439 (m), 1384 (m), 1340 (m), 1231 (m), 1169 (m), 1143 (m), 1048 (m), 894 (m), 847 (m), 778 (s), 542 (m); MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 298 (17) [M]⁺, 266 (34), 238 (36), 225 (25), 224 (100) [C₁₄H₁₀NO₂]⁺, 222 (29), 198 (41), 197 (64), 180 (42), 153 (25); HRMS (EI): *m/z* berechnet für C₁₆H₁₄N₂O₄ [M]⁺: 298.0954, gefunden: 298.0933; Elementaranalytik: berechnet für C₁₆H₁₄N₂O₄ (Mol. Wt. = 298.29): 64.42% C, 4.73% H, 9.39% N, gefunden: 64.52% C, 4.940% H, 9.34% N.

Methyl-4-(1,3-dioxo-1*H*,3*H*-benzo[*de*]isochinolin-2-yl)butanoat (124) (Schl-25132)

$C_{17}H_{15}NO_4$
 Exact Mass: 297,1001
 Mol. Wt.: 297,3053

Das Produkt **124** wird nach AVV2 aus **122** (600 mg, 2.12 mmol) und $SOCl_2$ (185 μ L, 2.54 mmol) als weißer Feststoff (627 mg, 2.11 mmol, 100%) erhalten.

Smp: 102 °C; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 1.92 (tt, J = 7.2, 7.1 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 2.40 (t, J = 7.3 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 3.51 (s, 3H, O- CH_3), 4.08 (t, J = 6.8 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 7.84 (dd, J = 8.2, 7.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 8.42 (dd, J = 8.4, 1.0 Hz, 2H, H_{Ar}), 8.46 (dd, J = 7.2, 1.0 Hz, 2H, H_{Ar}); ^{13}C NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 22.8 ($CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 30.9 ($CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 38.9 ($CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 51.1 (O- CH_3), 122.0 (2x C_{Ar}), 127.1 (2x CH_{Ar}), 127.3 (C_{Ar}), 130.6 (2x CH_{Ar}), 131.2 (C_{Ar}), 134.1 (2x CH_{Ar}), 163.5 (2x $C(O)-N$), 172.8 ($C(O)-O$); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3022 (w), 2953 (w), 1726 (m), 1696 (m), 1658 (s), 1585 (m), 1436 (m), 1388 (m), 1340 (m), 1274 (m), 1250 (m), 1197 (m), 1049 (m), 987 (m), 894 (m), 844 (m), 776 (s), 543 (m), 502 (m); MS (ESI): m/z (%) = 617 (17) [$2 M+Na$] $^+$, 320 (100) [$M+Na$] $^+$; HRMS (ESI): m/z berechnet für $C_{17}H_{15}NO_4Na$ [$M+Na$] $^+$: 320.0899, gefunden: 320.0881.

4-(1,3-Dioxo-1*H*,3*H*-benzo[*de*]isochinolin-2-yl)butanohydrazid (125) (Schl-25218)

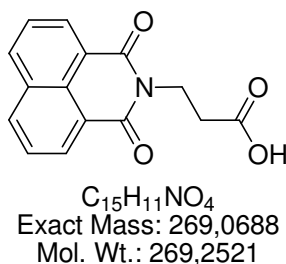
$C_{16}H_{15}N_3O_3$
 Exact Mass: 297,1113
 Mol. Wt.: 297,3086

Das Produkt **125** wird nach AVV8.2 aus **124** (300 mg, 1.01 mmol) und Hydrazinhydrat (98.0 μ L, 2.02 mmol) als weißer Feststoff (160 mg, 538 μ mol, 53%) erhalten.

Smp.: 175 °C; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 1.87 (tt, J = 7.4, 7.2 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 2.11 (t, J = 7.2 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 4.05 (t, J = 7.4 Hz, 2H,

$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 4.11 (s, 2H, NH-NH_2), 7.85 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, H_{Ar}), 8.42-8.47 (m, 4H, H_{Ar}), 8.91 (s, 1H, NH-NH_2); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 23.9$ ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 31.2 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 39.3 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 122.0 (2x C_{Ar}), 127.1 (2x CH_{Ar}), 127.3 (2x C_{Ar}), 130.6 (2x CH_{Ar}), 131.2 (2x C_{Ar}), 134.2 (2x CH_{Ar}), 163.4 (2x C(O)-N), 170.9 (C(O)-NH); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3307 (w), 2943 (w), 1698 (m), 1653 (s), 1590 (m), 1342 (m), 1232 (m), 1048 (m), 780 (s), 541 (m); MS (EI, 70 eV) m/z (%) = 297 (24) $[\text{M}]^+$, 266 (100) $[\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{NO}_3]^+$, 238 (61), 224 (18), 210 (62), 198 (20), 180 (42), 152 (29), 127 (20), 126 (19); HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}]^+$: 297.1113, gefunden: 297.1090; Elementaranalytik: berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$ (Mol. Wt. = 297.31): 64.64% C, 5.09% H, 14.13% N, gefunden: 64.87% C, 5.207% H, 14.07% N.

3-(1,3-Dioxo-1*H*,3*H*-benzo[*de*]isochinolin-2-yl)propansäure (**126**) (Schl-25110)

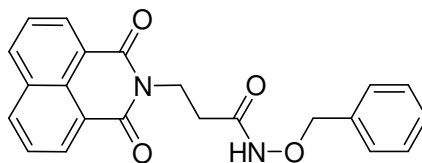


Das Produkt **126** wird nach AVV3.1 aus Naphthalsäureanhydrid (2.50 g, 12.6 mmol), β -Alanin (1.12 g, 12.6 mmol) und DBU (1.88 mL, 12.6 mmol) als beiger Feststoff (3.32 g, 12.3 mmol, 98%) erhalten.

Smp: 232 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 2.60$ (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 4.26 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 7.85 (dd, $J = 8.2, 7.3$ Hz, 2H, H_{Ar}), 8.43 (dd, $J = 8.4, 1.0$ Hz, 2H, H_{Ar}), 8.46 (dd, $J = 7.2, 1.0$ Hz, 2H, H_{Ar}), 12.33 (s, 1H, OH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 32.2$ ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 35.7 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 121.9 (2x C_{Ar}), 127.1 (2x CH_{Ar}), 127.3 (C_{Ar}), 130.6 (2x CH_{Ar}), 131.2 (C_{Ar}), 134.3 (2x CH_{Ar}), 163.2 (2x C(O)-N), 172.4 (C(O)-OH); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2930 (w), 2747 (w), 1694 (m), 1654 (s), 1625 (m), 1586 (m), 1437 (m), 1343 (m), 1269 (m), 1224 (m), 1171 (m), 927 (m), 875 (m), 843 (m), 775 (s), 633 (m), 544 (m), 471 (m); MS (ESI): m/z (%) = 292 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 292.0586, gefunden: 292.0628.

Der Schmelzpunkt und das ^1H NMR-Spektrum stimmen mit den literaturbekannten Daten überein (Smp.: 231-233 °C).^[199]

***N*-Benzyloxy-3-(1,3-dioxo-1*H*,3*H*-benzo[*de*]isochinolin-2-yl)propanamid (127)**



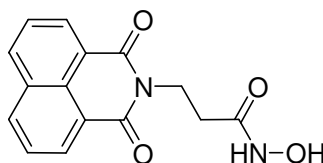
$\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$
Exact Mass: 374,1267
Mol. Wt.: 374,3893

Das Produkt **127** wird nach AVV7.3 aus **126** (1.00 g, 3.71 mmol), Oxalylchlorid (486 μL , 5.57 mmol), *O*-Benzyloxyhydroxylamin (645 μL , 5.57 mmol) und TEA (772 μL , 5.57 mmol) synthetisiert, mittels Säulenchromatographie (EtOAc/2-Methylpentan = 2:1) gereinigt und als weißer Feststoff (277 mg, 740 μmol , 20%) erhalten.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 2.37 (t, J = 7.1 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 4.28 (t, J = 7.1 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 4.74 (s, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-Ar}$), 7.29-7.35 (m, 5H, H_{Ar}), 7.83-7.88 (m, 2H, H_{Ar}), 8.43-8.49 (m, 4H, H_{Ar}), 11.07 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 31.0 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 36.3 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 76.6 ($\text{O-CH}_2\text{-Ar}$), 122.1 (2x C_{Ar}), 127.1 (2x CH_{Ar}), 127.3 (C_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 128.2 (2x CH_{Ar}), 128.6 (2x CH_{Ar}), 130.6 (2x CH_{Ar}), 131.2 (C_{Ar}), 134.2 (2x CH_{Ar}), 136.0 (C_{Ar}), 163.2 (2x C(O)-N), 167.1 (C(O)-NH).

Da es sich bei **127** um eine Zwischenstufe handelt, wurden zur Charakterisierung lediglich ^1H und ^{13}C NMR-Spektren aufgenommen.

3-(1,3-Dioxo-1*H*,3*H*-benzo[*de*]isochinolin-2-yl)-*N*-hydroxypropanamid (62)
(Schl-25137)

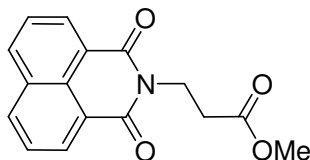


$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$
Exact Mass: 284,0797
Mol. Wt.: 284,2668

Das Produkt **62** wird nach AVV7.4 aus **127** (250 mg, 668 μmol) als weißer Feststoff (83 mg, 292 μmol , 44%) erhalten.

Smp.: 180 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 2.37 (t, J = 7.7 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 4.26 (t, J = 7.6 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 7.88 (dd, J = 8.1, 7.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 8.46 (dd, J = 8.4, 0.9 Hz, 2H, H_{Ar}), 8.50 (dd, J = 7.3, 1.0 Hz, 2H, H_{Ar}), 8.72 (s, 1H, NH-OH), 10.48 (s, 1H, NH-OH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 30.65 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 36.4 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 122.1 (2x C_{Ar}), 127.1 (2x CH_{Ar}), 127.4 (C_{Ar}), 130.6 (2x CH_{Ar}), 131.3 (C_{Ar}), 134.2 (2x CH_{Ar}), 163.2 (2x C(O)-N), 166.7 (C(O)-NH); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3330 (w), 2992 (w), 1690 (m), 1649 (m), 1588 (m), 1441 (m), 1322 (m), 1237 (m), 1076 (m), 1028 (m), 1006 (m), 927 (m), 849 (m), 780 (s), 614 (m), 490 (m), 420 (m); MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 284 (25) $[\text{M}]^+$, 268 (38), 252 (100) $[\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{NO}_2]^+$, 224 (36), 223 (82), 222 (54), 210 (94), 198 (85), 197 (94), 180 (69); HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}]^+$: 284.0797, gefunden: 284.0801; Elementaranalytik: berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$ (Mol. Wt. = 284.27): 63.38% C, 4.25% H, 9.85% N, gefunden: 62.71% C, 4.217% H, 9.69% N.

Methyl-3-(1,3-dioxo-1*H*,3*H*-benzo[*de*]isochinolin-2-yl)propanoat (**128**) (Schl-25134)



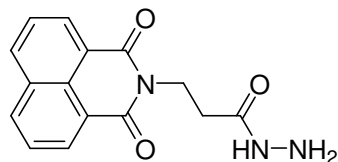
$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_4$
Exact Mass: 283.0845
Mol. Wt.: 283.2787

Das Produkt **128** wird nach AVV2 aus **126** (600 mg, 2.23 mmol) und SOCl_2 (195 μL , 2.67 mmol) als beiger Feststoff (606 mg, 2.14 mmol, 96%) erhalten.

Smp.: 149 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 2.68 (t, J = 7.7 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 3.60 (s, 3H, O-CH_3), 4.29 (t, J = 7.3 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 7.85 (t, J = 7.8 Hz, 2H, H_{Ar}), 8.44 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H_{Ar}), 8.47 (d, J = 7.2 Hz, 2H, H_{Ar}); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 31.9 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 35.6 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 51.4 (O-CH_3), 121.9 (2x C_{Ar}), 127.1 (2x CH_{Ar}), 127.3 (C_{Ar}), 130.6 (2x CH_{Ar}), 131.2 (C_{Ar}), 134.3 (2x CH_{Ar}), 163.2 (2x C(O)-N), 171.3 (C(O)-O); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2950 (w), 2846 (w), 1728 (m), 1687 (m), 1651 (m), 1589 (m), 1441 (m), 1339 (m), 1296 (m), 1229 (s), 1034 (m), 877 (m), 781 (s), 632 (m), 536 (m), 470 (m); MS (ESI): m/z (%) = 284 (100)

$[M+H]^+$; HRMS (ESI): m/z berechnet für $C_{16}H_{14}NO_4$ $[M+H]^+$: 284.0923, gefunden: 284.0926.

3-(1,3-Dioxo-1*H*,3*H*-benzo[*de*]isochinolin-2-yl)propanohydrazid (**129**) (Schl-25251)

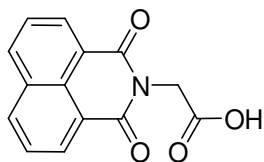


$C_{15}H_{13}N_3O_3$
Exact Mass: 283,0957
Mol. Wt.: 283,282

Das Produkt **129** wird nach AVV8.2 aus **128** (400 mg, 1.41 mmol) und Hydrazinhydrat (137 μ L, 2.82 mmol) als weißer Feststoff (237 mg, 837 μ mol, 59%) erhalten.

Smp.: 190 °C (Zersetzung); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 2.42 (t, J = 7.7 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-C(O)$), 4.16 (s, 2H, NH- NH_2), 4.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-C(O)$), 7.85 (t, J = 7.4 Hz, 2H, H_{Ar}), 8.42-8.47 (m, 4H, H_{Ar}), 9.08 (s, 1H, NH- NH_2); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 31.7 ($CH_2-CH_2-C(O)$), 36.5 ($CH_2-CH_2-C(O)$), 122.0 (2x C_{Ar}), 127.1 (2x CH_{Ar}), 127.3 (C_{Ar}), 130.6 (2x CH_{Ar}), 131.2 (C_{Ar}), 134.2 (2x CH_{Ar}), 163.2 (2x $C(O)-N$), 169.2 ($C(O)-NH$); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3309 (m), 2967 (w), 1639 (s), 1586 (m), 1440 (m), 1338 (m), 1201 (m), 993 (m), 776 (s), 704 (m); MS (ESI): m/z (%) = 589 (100) $[2M+Na]^+$, 306 (60) $[M+Na]^+$; HRMS (EI): m/z berechnet für $C_{15}H_{13}N_3O_3$ $[M]^+$: 283.0957, gefunden: 283.0926; Elementaranalytik: berechnet für $C_{15}H_{13}N_3O_3$ (Mol. Wt. = 283.28): 63.60% C, 4.63% H, 14.83% N, gefunden: 63.18% C, 4.840% H, 14.37% N.

(1,3-Dioxo-1*H*,3*H*-benzo[*de*]isochinolin-2-yl)ethansäure (**130**) (Schl-25111)



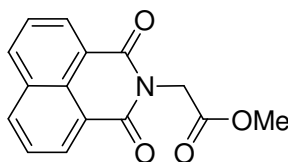
$C_{14}H_9NO_4$
Exact Mass: 255,0532
Mol. Wt.: 255,2256

Das Produkt **130** wird nach AVV3.1 aus Naphthalsäureanhydrid (2.50 g, 12.6 mmol), Glycin (947 mg, 12.6 mmol) und DBU (1.88 mL, 12.6 mmol) als beiger Feststoff (3.08 g, 12.1 mmol, 96%) erhalten.

Smp.: 278 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 4.73 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-C(O)}$), 7.87 (dd, J = 8.2, 7.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 8.45-8.50 (m, 4H, H_{Ar}), 13.06 (s, 1H, OH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 41.1 ($\text{CH}_2\text{-C(O)}$), 121.4 (2x C_{Ar}), 127.3 (2x CH_{Ar} , C_{Ar}), 131.0 (2x CH_{Ar}), 131.3 (C_{Ar}), 134.7 (2x CH_{Ar}), 163.0 (2x C(O)-N), 169.2 (C(O)-OH); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3075 (w), 2994 (w), 2954 (w), 2565 (w), 1699 (m), 1657 (s), 1586 (m), 1436 (8m), 1385 (m), 1319 (m), 1235 (s), 966 (m), 909 (m), 845 (m), 775 (s), 744 (m), 643 (8m), 534 (m), 508 (m); MS (ESI): m/z (%) = 278 (35) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 256 (8) $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{NO}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 278.0429, gefunden: 278.0407.

Der Schmelzpunkt sowie die ^1H und ^{13}C NMR-Spektren stimmen mit den literaturbekannten Daten überein (Smp.: 274-276 °C).^[185]

Methyl-(1,3-dioxo-1*H*,3*H*-benzo[*de*]isochinolin-2-yl)ethanoat (**131**) (Schl-25135)

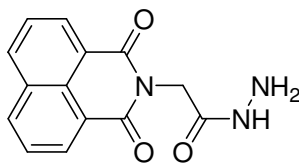


$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}_4$
Exact Mass: 269,0688
Mol. Wt.: 269,2521

Das Produkt **131** wird nach AVV2 aus **130** (600 mg, 2.35 mmol) und SOCl_2 (206 μL , 2.82 mmol) als beiger Feststoff (631 mg, 2.34 mmol, 100%) erhalten.

Smp.: 175 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 3.71 (s, 3H, O- CH_3), 4.84 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-C(O)}$), 7.90 (dd, J = 8.2, 7.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 8.48-8.53 (m, 4H, H_{Ar}); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 41.0 ($\text{CH}_2\text{-C(O)}$), 52.2 (O- CH_3), 121.3 (2x C_{Ar}), 127.3 (C_{Ar} , 2x CH_{Ar}), 131.1 (2x CH_{Ar}), 131.3 (C_{Ar}), 134.9 (2x CH_{Ar}), 163.0 (2x C(O)-N), 168.5 (C(O)-O); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2956 (w), 2854 (w), 1752 (m), 1700 (m), 1659 (m), 1586 (m), 1438 (m), 1379 (m), 1321 (m), 1208 (m), 962 (m), 847 (m), 779 (s), 747 (m), 651 (m), 533 (m), 491 (m); MS (ESI): m/z (%) = 270 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 292.0586, gefunden: 292.0590.

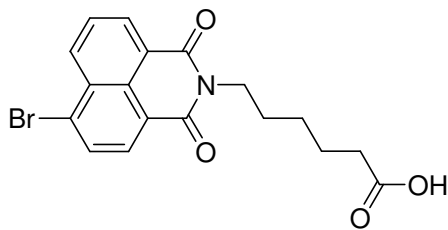
Der Schmelzpunkt sowie die ^1H und ^{13}C NMR-Spektren stimmen mit den literaturbekannten Daten überein (Smp.: 175-176).^[200]

(1,3-Dioxo-1*H*,3*H*-benzo[*de*]isochinolin-2-yl)ethanohydrazid (132) (Schl-25252)

$C_{14}H_{11}N_3O_3$
Exact Mass: 269,08
Mol. Wt.: 269,2554

Das Produkt **132** wird nach AVV8.2 aus **131** (400 mg, 1.49 mmol) und Hydrazinhydrat (144 μ L, 2.97 mmol) als weißer Feststoff (343 mg, 1.27 mmol, 85%) erhalten.

Smp.: 230 °C (Zersetzung); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 4.23 (s, 2H, NH-NH₂), 4.63 (s, 2H, CH₂-C(O)), 7.87 (t, J = 7.6 Hz, 2H, H_{Ar}), 8.45-8.48 (m, 4H, H_{Ar}), 9.34 (s, 1H, NH-NH₂); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 41.2 (CH₂-C(O)), 122.0 (2x C_{Ar}), 127.2 (2x CH_{Ar}), 127.5 (C_{Ar}), 130.7 (2x CH_{Ar}), 131.3 (C_{Ar}), 134.4 (2x CH_{Ar}), 163.3 (2x C(O)-N), 166.3 (C(O)-NH); IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3222 (m), 3043 (w), 1654 (s), 1586 (m), 1363 (m), 1235 (m), 967 (m), 779 (s), 653 (m), 538 (m); MS (ESI): m/z (%) = 561 (100) [2M+Na]⁺, 292 (78) [M+Na]⁺; HRMS (EI): m/z berechnet für $C_{14}H_{11}N_3O_3$ [M]⁺: 269.0800, gefunden: 269.0779; Elementaranalytik: berechnet für $C_{14}H_{11}N_3O_3$ (Mol. Wt. = 269.26): 62.45% C, 4.12% H, 15.61% N, gefunden: 62.39% C, 4.274% H, 15.64% N.

6-(6-Brom-1,3-dioxo-1*H*,3*H*-benzo[*de*]isochinolin-2-yl)hexansäure (133) (Schl-25150)

$C_{18}H_{16}\text{BrNO}_4$
Exact Mass: 389,0263
Mol. Wt.: 390,2279

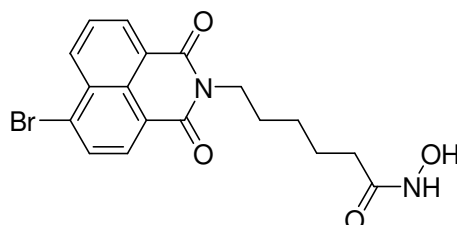
Das Produkt **133** wird nach AVV3.1 aus 4-Brom-1,8-naphthalsäureanhydrid (2.50 g, 9.02 mmol), 6-Aminohexansäure (1.18 g, 9.02 mmol) und DBU (1.35 mL, 9.02 mmol) als oranger Feststoff (2.18 g, 5.60 mmol, 62%) erhalten.

Smp.: 125 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 1.34 (tt, J = 7.2 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 1.55 (tt, J = 7.6 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 1.62 (tt, J = 7.7 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 2.21 (t, J = 7.3 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-

CH₂-CH₂-C(O)), 3.99 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 7.93 (dd, $J = 8.5, 7.3$ Hz, 1H, H_{Ar}), 8.14 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H_{Ar}), 8.25 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_{Ar}), 8.45 (dd, $J = 8.5, 1.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 8.49 (dd, $J = 7.2, 0.9$ Hz, 1H, H_{Ar}), 11.95 (s, 1H, OH); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) $\delta = 24.1$ (CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 25.9 (CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 27.1 (CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 33.4 (CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 39.6 (CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 121.8 (C_{Ar}), 122.6 (C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 129.0 (C_{Ar}), 129.7 (C_{Ar}), 130.8 (CH_{Ar}), 131.2 (CH_{Ar}), 131.4 (CH_{Ar}), 132.4 (CH_{Ar}), 162.7 (C(O)-N), 162.8 (C(O)-N), 174.3 (C(O)-OH); IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 2936 (w), 2859 (w), 1697 (m), 1656 (m), 1588 (m), 1568 (m), 1343 (m), 1231 (m), 1211 (m), 779 (m), 749 (m); MS (ESI): m/z (%) = 412 (27) [M+Na]⁺, 392 (12) [M+H]⁺; HRMS (ESI): m/z berechnet für C₁₈H₁₆BrNO₄Na [M+Na]⁺: 412.0160, gefunden: 412.0231.

Die ¹H und ¹³C NMR-Spektren stimmen mit den literaturbekannten Daten überein.^[186]

6-(6-Brom-1,3-dioxo-1*H*,3*H*-benzo[*de*]isochinolin-2-yl)-*N*-hydroxyhexanamid (63)
(Schl-25183)



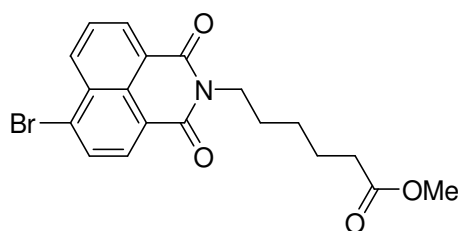
C₁₈H₁₇BrN₂O₄
Exact Mass: 404,0372
Mol. Wt.: 405,2426

Das Produkt **63** wird nach AVV7.1 aus **133** (900 mg, 2.31 mmol), HOBT (312 mg, 2.31 mmol), TBSO-NH₂ (340 mg, 2.31 mmol), NEM (294 μ L, 2.31 mmol) und EDC·HCl (487 mg, 2.54 mmol) als gelber Feststoff (476 mg, 1.17 mmol, 51%) erhalten.

Smp.: 86 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) $\delta = 1.32$ (tt, $J = 7.0, 5.8$ Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 1.54 (tt, $J = 7.7, 7.4$ Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 1.62 (tt, $J = 7.4, 7.2$ Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 1.96 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 3.99 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 7.95 (dd, $J = 8.5, 7.3$ Hz, 1H, H_{Ar}), 8.17 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H_{Ar}), 8.28 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_{Ar}), 8.48 (dd, $J = 8.5, 1.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 8.52 (dd, $J = 7.2, 1.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 8.63 (s, 1H, NH-

OH) 10.31 (s, 1H, NH-OH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 24.8 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 26.1 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 27.2 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 32.1 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 39.7 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 121.9 (C_{Ar}), 122.7 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 129.0 (C_{Ar}), 129.7 (C_{Ar}), 130.9 (CH_{Ar}), 131.3 (CH_{Ar}), 131.5 (CH_{Ar}), 132.5 (CH_{Ar}), 162.7 (C(O)-N), 162.8 (C(O)-N), 169.0 (C(O)-NH); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3202 (w), 2926 (w), 2853 (w), 1698 (m), 1651 (s), 1587 (m), 1460 (m), 1343 (m), 1232 (m), 1069 (m), 779 (s), 750 (m), 566 (m), 425 (m); MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 391 (57), 389 (98), 291 (39), 290 (66), 289 (39), 278 (61), 277 (85), 276 (35), 275 (100) [$\text{C}_{12}\text{H}_5\text{BrNO}_2$] $^+$, 44 (50); HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_4$ [M] $^+$: 404.0372, gefunden: 404.0412; Elementaranalytik: berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_4$ (Mol. Wt. = 405.24): 53.35% C, 4.23% H, 6.91% N, 19.72% Br, gefunden: 54.61% C, 4.047% H, 6.87% N, 19.65% Br.

Methyl-6-(6-brom-1,3-dioxo-1H,3H-benzo[de]isochinolin-2-yl)hexanoat (134)
(Schl-25167)



$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{BrNO}_4$
Exact Mass: 403,0419
Mol. Wt.: 404,2545

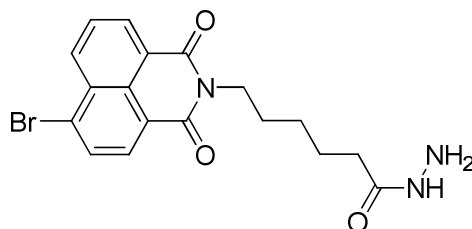
Das Produkt **134** wird nach AVV2 aus **133** (1.00 g, 2.56 mmol) und SOCl_2 (224 μL , 3.08 mmol) synthetisiert, mittels Säulenchromatographie (EtOAc/2-Methylpentan = 1:1) gereinigt und als gelber Feststoff (801 mg, 1.98 mmol, 77%) erhalten.

Smp.: 90 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 1.29-1.38 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 1.54-1.66 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 2.31 (t, J = 7.4 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 3.57 (s, 3H, O- CH_3), 3.99 (t, J = 7.6 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 7.94 (dd, J = 8.6, 7.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.15 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.26 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.47 (dd, J = 8.5, 1.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.50 (dd, J = 7.2, 1.0 Hz, 1H, H_{Ar}); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 24.1 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 25.8 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 27.0 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 33.0 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 39.9 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 51.1 (O- CH_3),

121.9 (C_{Ar}), 122.6 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 129.0 (C_{Ar}), 129.7 (C_{Ar}), 130.8 (CH_{Ar}), 131.2 (CH_{Ar}), 131.4 (CH_{Ar}), 132.5 (CH_{Ar}), 162.7 ($C(O)-N$), 162.8 ($C(O)-N$), 173.2 ($C(O)-O$); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3065 (w), 2936 (w), 2863 (w), 1735 (m), 1697 (m), 1657 (s), 1362 (m), 1344 (m), 1222 (m), 1165 (m), 859 (m), 784 (s), 416 (m); MS (ESI): m/z (%) = 428 (31) $[M+Na]^+$, 421 (100) $[M+NH_4]^+$, 404 (55) $[M+H]^+$; HRMS (ESI): m/z berechnet für $C_{19}H_{18}BrNO_4Na$ $[M+Na]^+$: 426.0317, gefunden: 426.0345.

Der Schmelzpunkt sowie die 1H und ^{13}C NMR-Spektren stimmen mit den literaturbekannten Daten überein (Smp.: 89-90 °C).^[201]

6-(6-Brom-1,3-dioxo-1*H*,3*H*-benzo[*de*]isochinolin-2-yl)hexanohydrazid (135)
(Schl-25289)



$C_{18}H_{18}BrN_3O_3$
Exact Mass: 403,0532
Mol. Wt.: 404,2578

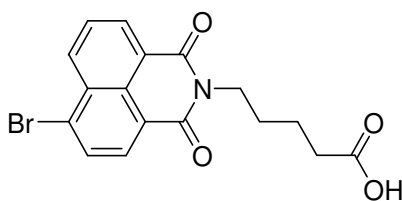
Das Produkt **135** wird nach AVV8.3 aus **133** (800 mg, 2.05 mmol), NEM (597 μ L, 4.72 mmol), Chlorameisensäureisobutylester (199 μ L, 2.05 mmol) und Hydrazinhydrat (99.4 μ L, 2.05 mmol) als beiger Feststoff (717 mg, 1.77 mmol, 87%) erhalten.

Smp.: 165 °C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 1.31 (tt, J = 7.1 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 1.54 (tt, J = 7.6 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 1.61 (tt, J = 7.6 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 2.02 (t, J = 7.3 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 3.99 (t, J = 7.5 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 4.16 (s, 2H, $NH-NH_2$), 7.95 (dd, J = 8.5, 7.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.16 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.48 (dd, J = 8.7, 1.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.51 (dd, J = 7.3, 0.9 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.89 (s, 1H, $NH-NH_2$); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 25.5 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 26.8 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 27.8 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 33.8 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 40.3 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 122.5 (C_{Ar}), 123.3 (C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 129.3 (CH_{Ar}), 129.6 (C_{Ar}), 130.3 (C_{Ar}), 131.5 (CH_{Ar}), 131.9 (CH_{Ar}), 132.1 (CH_{Ar}), 133.1 (CH_{Ar}), 163.3 ($C(O)-N$), 163.3 ($C(O)-N$), 172.1 ($C(O)-NH$);

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3295 (w), 2928 (w), 2853 (w), 1661 (s), 1636 (m), 1587 (m), 1340 (s), 1233 (m), 782 (s), 716 (m); MS (ESI): m/z (%) = 406 (75) [^{81}Br , $\text{M}+\text{H}$] $^+$, 404 (100) [^{79}Br , $\text{M}+\text{H}$] $^+$; HRMS (EI, 70 eV): m/z berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{O}_3$ [^{79}Br , M] $^+$: 403.0532, gefunden: 403.0503; Elementaranalytik: berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{O}_3$ (Mol. Wt. = 404.26): 53.48% C, 4.49% H, 10.39% N, 19.77% Br, gefunden: 53.62% C, 4.795% H, 10.11% N, 19.70% Br.

5-(6-Brom-1,3-dioxo-1*H*,3*H*-benzo[*de*]isochinolin-2-yl)pentansäure (**136**)

(Schl-25274)

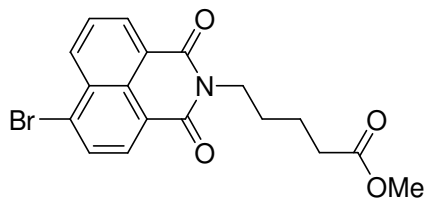


$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{BrNO}_4$
Exact Mass: 375,0106
Mol. Wt.: 376,2014

Das Produkt **136** wird nach AVV3.3 aus 4-Brom-1,8-naphthalsäureanhydrid (2.00 g, 7.22 mmol) und 5-Aminopentansäure (846 mg, 7.22 mmol) als beiger Feststoff (1.01 g, 2.68 mmol, 37%) erhalten.

Smp.: 174 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 1.52-1.69 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 2.27 (t, J = 6.9 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 4.02 (t, J = 6.9 Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 7.96 (dd, J = 8.5, 7.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.48-8.53 (m, 2H, H_{Ar}); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ = 22.0 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 27.0 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 33.3 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 38.0 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 121.9 (C_{Ar}), 122.7 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 129.0 (C_{Ar}), 129.7 (C_{Ar}), 130.9 (CH_{Ar}), 131.3 (CH_{Ar}), 131.5 (CH_{Ar}), 132.5 (CH_{Ar}), 162.8 (C(O)-N), 162.8 (C(O)-N), 174.2 (C(O)-OH); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2943 (w), 1693 (m), 1654 (s), 1588 (m), 1569 (m), 1345 (m), 1235 (m), 1224 (m), 777 (s), 749 (m); MS (ESI): m/z (%) = 400 (75) [^{81}Br , $\text{M}+\text{Na}$] $^+$, 398 (100) [^{79}Br , $\text{M}+\text{Na}$] $^+$, 378 (46) [^{81}Br , $\text{M}+\text{H}$] $^+$, 376 (74) [^{79}Br , $\text{M}+\text{H}$] $^+$; HRMS (EI, 70 eV): m/z berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{BrNO}_4$ [^{79}Br , M] $^+$: 375.0106, gefunden: 375.0120.

Methyl-5-(6-Brom-1,3-dioxo-1*H*,3*H*-benzo[*de*]isochinolin-2-yl)pentanoat (137)
(Schl-25281)

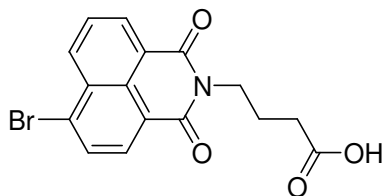


$C_{18}H_{16}BrNO_4$
 Exact Mass: 389,0263
 Mol. Wt.: 390,2279

Das Produkt **137** wird nach AVV2 aus **136** (700 mg, 1.86 mmol) und $SOCl_2$ (163 μ L, 2.23 mmol) synthetisiert, mittels Säulenchromatographie (MTBE/2-Methylpentan = 2:1) gereinigt und als weißer Feststoff (567 mg, 1.45 mmol, 78%) erhalten.

Smp.: 81 °C; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 1.55-1.69 (m, 4H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 2.36 (t, J = 7.3 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 3.67 (s, 3H, $O-CH_3$), 4.02 (t, J = 6.7 Hz, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 7.95 (dd, J = 8.5, 7.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.16 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.48 (dd, J = 8.5, 0.9 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.52 (dd, J = 7.3, 1.1 Hz, 1H, H_{Ar}); ^{13}C NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 22.5 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 27.5 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 33.4 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 38.6 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 58.0 ($O-CH_3$), 122.5 (C_{Ar}), 123.2 (C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 129.3 (CH_{Ar}), 129.6 (C_{Ar}), 130.3 (C_{Ar}), 131.5 (CH_{Ar}), 131.8 (CH_{Ar}), 132.1 (CH_{Ar}), 133.1 (CH_{Ar}), 163.3 ($C(O)-N$), 163.4 ($C(O)-N$), 173.7 ($C(O)-O$); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2950 (w), 2862 (w), 1731 (m), 1695 (m), 1654 (s), 1342 (m), 1208 (m), 1172 (m), 1153 (m), 776 (s); MS (ESI): m/z (%) = 407 (100) $[M+NH_4]^+$; HRMS (ESI): m/z berechnet für $C_{18}H_{16}BrNO_4Na$ $[M+Na]^+$: 412.0160, gefunden: 412.0172.

4-(6-Brom-1,3-dioxo-1*H*,3*H*-benzo[*de*]isochinolin-2-yl)butansäure (138) (Schl-25275)

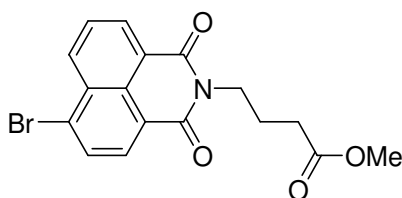


$C_{16}H_{12}BrNO_4$
 Exact Mass: 360,995
 Mol. Wt.: 362,1748

Das Produkt **138** wird nach AVV3.3 aus 4-Brom-1,8-naphthalsäureanhydrid (2.00 g, 7.22 mmol) und 4-Aminobutansäure (744 mg, 7.22 mmol) als beiger Feststoff (2.15 g, 5.94 mmol, 82%) erhalten.

Smp.: 205 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 1.89 (tt, J = 7.1 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 2.31 (t, J = 7.3 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 4.07 (t, J = 6.9 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 7.96 (dd, J = 8.5, 7.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.17 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.28 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.48-8.53 (m, 2H, H_{Ar}), 11.99 (s, 1H, OH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 23.5 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 31.9 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 38.6 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 122.6 (C_{Ar}), 123.4 (C_{Ar}), 128.9 (C_{Ar}), 129.3 (CH_{Ar}), 129.5 (C_{Ar}), 130.3 (C_{Ar}), 131.4 (CH_{Ar}), 131.8 (CH_{Ar}), 132.0 (CH_{Ar}), 133.0 (CH_{Ar}), 163.5 (C(O)-N), 163.5 (C(O)-N), 174.5 (C(O)-OH); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3070 (w), 2972 (w), 1694 (m), 1649 (s), 1356 (m), 1246 (m), 1230 (s), 1220 (m), 854 (m), 784 (s); MS (ESI): m/z (%) = 386 (100) [^{81}Br , $\text{M}+\text{Na}$] $^+$, 384 (77) [^{79}Br , $\text{M}+\text{Na}$] $^+$, 364 (59) [^{81}Br , $\text{M}+\text{H}$] $^+$, 344 (64) [^{79}Br , $\text{M}+\text{H}$] $^+$; HRMS (EI, 70 eV): m/z berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{BrNO}_4$ [^{79}Br , M] $^+$: 360.9950, gefunden: 360.9932.

Methyl-4-(6-brom-1,3-dioxo-1*H*,3*H*-benzo[*de*]isochinolin-2-yl)butanoat (139)
(Schl-25280)



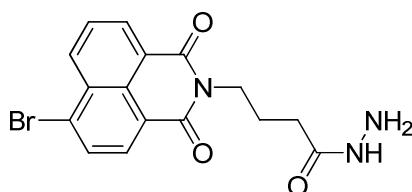
$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{BrNO}_4$
Exact Mass: 375,0106
Mol. Wt.: 376,2014

Das Produkt **139** wird nach AVV2 aus **138** (800 mg, 2.21 mmol) und SOCl_2 (193 μL , 2.65 mmol) synthetisiert, mittels Säulenchromatographie (MTBE/2-Methylpentan = 2:1) gereinigt und als weißer Feststoff (243 mg, 673 μmol , 30%) erhalten.

Smp.: 164 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 1.92 (tt, J = 7.1 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 2.40 (t, J = 7.6 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 3.51 (s, 3H, O- CH_3), 4.06 (t, J = 6.9 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 7.69 (dd, J = 8.5, 7.4 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.49 (dd, J = 8.7, 1.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.52 (dd, J = 7.3, 1.1 Hz, 1H, H_{Ar}); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 23.4 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 31.5 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 38.6 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 51.7 (O- CH_3), 122.6

(C_{Ar}), 123.4 (C_{Ar}), 129.3 (CH_{Ar}), 129.5 (2x C_{Ar}), 130.3 (C_{Ar}), 131.4 (CH_{Ar}), 131.8 (CH_{Ar}), 132.0 (CH_{Ar}), 133.1 (CH_{Ar}), 163.5 (C(O)-N), 163.6 (C(O)-N), 173.4 (C(O)-O); IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 2956 (w), 2933 (w), 1697 (m), 1655 (s), 1361 (m), 1346 (m), 1224 (m), 1173 (m), 779 (s), 747 (m); MS (ESI): m/z (%) = 393 (100) [M+NH₄]⁺; HRMS (ESI): m/z berechnet für C₁₇H₁₄BrNO₄Na [M+Na]⁺: 398.0004, gefunden: 397.9991.

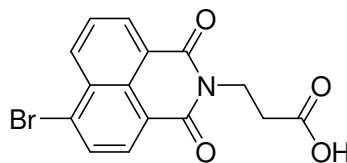
4-(6-Brom-1,3-dioxo-1*H*,3*H*-benzo[*de*]isochinolin-2-yl)butanohydrazid (140)
(Schl-25285)



C₁₆H₁₄BrN₃O₃
Exact Mass: 375,0219
Mol. Wt.: 376,2047

Das Produkt **140** wird nach AVV8.3 aus **138** (600 mg, 1.66 mmol), NEM (482 μ L, 3.81 mmol), Chlorameisensäureisobutylester (161 μ L, 1.66 mmol) und Hydrazinhydrat (80.4 μ L, 1.66 mmol) synthetisiert, aus MeOH umkristallisiert und als gelber Feststoff (290 mg, 771 μ mol, 46%) erhalten.

Smp.: 213 °C (Zersetzung); ¹H NMR (400 MHz, TFA-d₁) δ = 3.62 (tt, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 4.05 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 5.73 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 9.23-9.28 (m, 1H, *H*_{Ar}), 9.45-9.49 (m, 1H, *H*_{Ar}), 9.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, *H*_{Ar}), 10.05-10.14 (m, 2H, *H*_{Ar}); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ = 23.6 (CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 30.9 (CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 122.0 (CH_{Ar}), 122.8 (CH_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 129.0 (C_{Ar}), 129.7 (C_{Ar}), 130.9 (CH_{Ar}), 131.5 (CH_{Ar}), 131.5 (C_{Ar}), 132.5 (C_{Ar}), 162.8 (2x C(O)-N), 162.9 (C(O)-NH); IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3299 (w), 3192 (w), 1651 (s), 1588 (m), 1569 (m), 1356 (m), 1344 (m), 1230 (m), 780 (s), 749 (m); MS (ESI): m/z (%) = 378 (100) [⁸¹Br, M+H]⁺, 376 (84) [⁷⁹Br, M+H]⁺; HRMS (EI, 70 eV): m/z berechnet für C₁₆H₁₄BrN₃O₃ [⁷⁹Br, M]⁺: 375.0219, gefunden: 375.0189; Elementaranalytik: berechnet für C₁₆H₁₄BrN₃O₃ (Mol. Wt. = 376.20): 51.08% C, 3.75% H, 11.17% N, 21.24% Br, gefunden: 50.71% C, 3.854% H, 11.08% N, 21.80% Br.

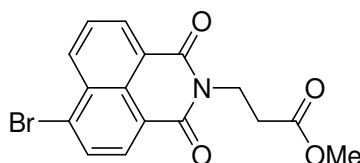
3-(6-Brom-1,3-dioxo-1*H*,3*H*-benzo[*de*]isochinolin-2-yl)propansäure (141)**(Schl-25276)**

$C_{15}H_{10}BrNO_4$
 Exact Mass: 346,9793
 Mol. Wt.: 348,1482

Das Produkt **141** wird nach AVV3.3 aus 4-Brom-1,8-naphthalsäureanhydrid (2.00 g, 7.22 mmol) und β -Alanin (643 mg, 7.22 mmol) als beiger Feststoff (1.84 g, 5.29 mmol, 73%) erhalten.

Smp.: 221 °C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 2.60 (t, J = 7.8 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-C(O)$), 4.23 (t, J = 7.6 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-C(O)$), 7.94 (dd, J = 8.5, 7.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.47 (dd, J = 8.5, 1.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.51 (dd, J = 7.1, 0.9 Hz, 1H, H_{Ar}), 12.36 (s, 1H, OH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 36.4 ($CH_2-CH_2-C(O)$), 38.6 ($CH_2-CH_2-C(O)$), 122.4 (C_{Ar}), 123.2 (C_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 129.3 (CH_{Ar}), 129.7 (C_{Ar}), 130.2 (C_{Ar}), 131.4 (CH_{Ar}), 131.8 (CH_{Ar}), 132.0 (CH_{Ar}), 133.1 (CH_{Ar}), 163.2 ($C(O)-N$), 163.2 ($C(O)-N$), 173.0 ($C(O)-OH$); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2857 (w), 2633 (w), 2545 (w), 1695 (s), 1647 (s), 1342 (m), 1230 (m), 1221 (m), 855 (m), 782 (s); MS (ESI): m/z (%) = 350 (100) [^{81}Br , $M+H$] $^+$, 348 (56) [^{79}Br , $M+H$] $^+$; HRMS (EI, 70 eV): m/z berechnet für $C_{15}H_{10}BrNO_4$ [^{79}Br , M] $^+$: 346.9793, gefunden: 346.9785.

Der Schmelzpunkt sowie die IR- und 1H NMR-Spektren stimmen mit den literaturbekannten Daten überein (Smp.: 223-225 °C).^[202]

Methyl-3-(6-brom-1,3-dioxo-1*H*,3*H*-benzo[*de*]isochinolin-2-yl)propanoat (142)**(Schl-25282)**

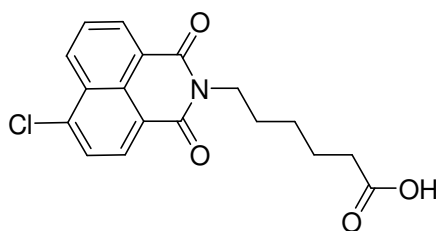
$C_{16}H_{12}BrNO_4$
 Exact Mass: 360,995
 Mol. Wt.: 362,1748

Das Produkt **142** wird nach AVV2 aus **141** (700 mg, 2.01 mmol) und SOCl_2 (176 μL , 2.41 mmol) synthetisiert, mittels Säulenchromatographie (MTBE/Cyclohexan = 2:1) gereinigt und als weißer Feststoff (683 mg, 1.89 mmol, 94%) erhalten.

Smp.: 150 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 2.68 (t, J = 7.6 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 3.60 (s, 3H, O-CH_3), 4.27 (t, J = 7.3 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 7.96 (dd, J = 8.2, 7.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.29 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.49-8.56 (m, 2H, H_{Ar}); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ = 32.4 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 36.3 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 52.1 (O-CH_3), 122.4 (C_{Ar}), 123.2 (C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 129.3 (CH_{Ar}), 129.7 (C_{Ar}), 130.3 (C_{Ar}), 131.5 (CH_{Ar}), 131.9 (CH_{Ar}), 132.1 (CH_{Ar}), 133.2 (CH_{Ar}), 163.3 (C(O)-N), 163.3 (C(O)-N), 171.8 (C(O)-O); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3094 (w), 2954 (w), 1697 (m), 1661 (s), 1360 (m), 1343 (s), 1201 (m), 1157 (m), 780 (s), 420 (m); MS (ESI): m/z (%) = 383 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{BrNO}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 383.9847, gefunden: 383.9808.

6-(6-Chlor-1,3-dioxo-1*H*,3*H*-benzo[*de*]isochinolin-2-yl)hexansäure (**143**)

(Schl-25148)



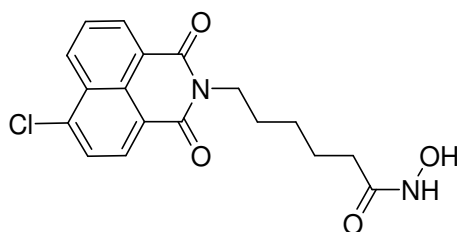
$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{ClNO}_4$
Exact Mass: 345,0768
Mol. Wt.: 345,7769

Das Produkt **143** wird nach AVV3.1 aus 4-Chlor-1,8-naphthalsäureanhydrid (2.50 g, 10.7 mmol), 6-Aminohexansäure (1.41 g, 10.7 mmol) und DBU (1.61 mL, 10.7 mmol) als oranger Feststoff (2.48 g, 7.17 mmol, 67%) erhalten.

Smp.: 141 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 1.35 (tt, J = 7.2 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 1.51-1.66 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 2.21 (t, J = 7.3 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 3.99 (t, J = 7.4 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 7.92-7.97 (m, 2H, H_{Ar}), 8.35 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.50-8.52 (m, 2H, H_{Ar}), 11.95 (s, 1H, OH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ = 24.1 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 25.9 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 27.1 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 33.4 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 39.6 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 121.3 (C_{Ar}),

122.6 (C_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 129.9 (CH_{Ar}), 130.7 (CH_{Ar}), 131.4 (CH_{Ar}), 137.3 (C_{Ar}), 162.5 ($C(O)-N$), 162.8 ($C(O)-N$), 174.3 ($C(O)-OH$); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2937 (w), 2858 (w), 1703 (m), 1657 (s), 1588 (m), 1572 (m), 1345 (m), 1319 (m), 1260 (m), 1234 (m), 1212 (m), 1189 (m), 781 (s), 751 (m), 733 (m); MS (ESI): m/z (%) = 368 (54) $[M+Na]^+$, 346 (95) $[M+H]^+$; HRMS (EI): m/z berechnet für $C_{18}H_{16}ClNO_4$: 345.0782, gefunden: 345.0768.

6-(6-Chlor-1,3-dioxo-1*H*,3*H*-benzo[*de*]isochinolin-2-yl)-*N*-hydroxyhexanamid (64)
(Schl-25182)



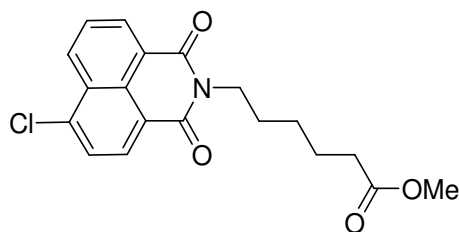
$C_{18}H_{17}ClN_2O_4$
Exact Mass: 360,0877
Mol. Wt.: 360,7916

Das Produkt **64** wird nach AVV7.1 aus **143** (1.00 g, 2.89 mmol), HOBt (391 mg, 2.89 mmol), TBSO-NH₂ (426 mg, 2.89 mmol), NEM (368 μ L, 2.89 mmol) und EDC·HCl (610 mg, 3.18 mmol) als beiger Feststoff (294 mg, 815 μ mol, 28%) erhalten.

Smp.: 125 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 1.32 (tt, J = 7.9, 7.0 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 1.45 (tt, J = 7.6 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 1.63 (tt, J = 7.3, 7.2 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 1.96 (t, J = 7.2 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 4.01 (t, J = 7.3 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 7.95-8.02 (m, 2H, H_{Ar}), 8.41 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.54-8.59 (m, 2H, H_{Ar}), 8.62 (d, J = 1.4 Hz, 1H, NH-OH), 11.95 (s, 1H, NH-OH); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 24.8 (CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 26.1 (CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 27.2 (CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 32.1 (CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 39.7 (CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 121.4 (C_{Ar}), 122.7 (C_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 130.0 (CH_{Ar}), 130.8 (CH_{Ar}), 131.5 (CH_{Ar}), 137.4 (C_{Ar}), 162.6 ($C(O)-N$), 162.9 ($C(O)-N$), 168.9 ($C(O)-NH$); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3200 (w), 3039 (w), 2924 (m), 2852 (m), 1656 (s), 1620 (m), 1589 (m), 1572 (m), 1347 (m), 1233 (m), 781 (m), 750 (m); MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 345 (52), 344 (41), 246 (32), 245 (71), 244 (50), 234 (42), 233 (58), 232 (82), 231 (100) $[C_{12}H_5ClNO_2]^+$; Elementaranalytik: berechnet für

$C_{18}H_{17}ClN_2O_4$ (Mol. Wt. = 360.79): 59.92% C, 4.75% H, 9.83% Cl, 7.76% N, gefunden: 59.86% C, 4.918% H, 9.51% Cl, 7.34% N.

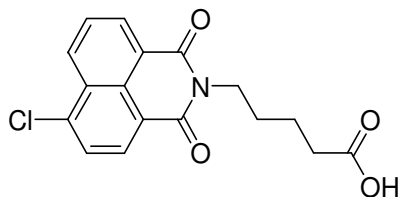
Methyl-6-(6-chlor-1,3-dioxo-1*H*,3*H*-benzo[*de*]isochinolin-2-yl)hexanoat (144)
(Schl-25163)



$C_{19}H_{18}ClNO_4$
Exact Mass: 359,0924
Mol. Wt.: 359,8035

Das Produkt **144** wird nach AVV2 aus **143** (1.00 g, 2.89 mmol) und $SOCl_2$ (253 μ L, 3.47 mmol) synthetisiert, mittels Säulenchromatographie (EtOAc/2-Methylpentan = 1:1) gereinigt und als gelber Feststoff (756 mg, 2.10 mmol, 73%) erhalten.

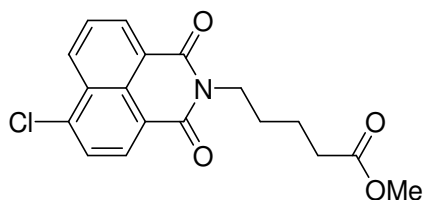
Smp.: 80 °C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 1.29-1.37 (m, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 1.53-1.64 (m, 4H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 2.30 (t, J = 7.3 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 3.57 (s, 3H, O- CH_3), 3.95 (t, J = 7.4 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 7.86-7.90 (m, 2H, H_{Ar}), 8.28 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.41-8.45 (m, 2H, H_{Ar}); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 24.0 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 25.8 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 27.0 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 33.0 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 39.9 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 51.1 (O- CH_3); 121.1 (C_{Ar}), 122.4 (C_{Ar}), 127.5 (CH_{Ar}), 128.0 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 129.7 (CH_{Ar}), 130.6 (CH_{Ar}), 131.3 (CH_{Ar}), 137.3 (C_{Ar}), 162.4 (C(O)-N), 162.7 (C(O)-N), 173.2 (C(O)-O); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2954 (w), 2858 (w), 1729 (m), 1702 (m), 1661 (s), 1573 (m), 1438 (m), 1377 (m), 1339 (m), 1233 (m), 1195 (m), 1170 (m), 1069 (m), 1049 (m), 781 (s), 734 (m), 452 (m); MS (ESI): m/z (%) = 360 (100) $[M+H]^+$; HRMS (ESI): m/z berechnet für $C_{19}H_{18}ClNO_4Na$ $[M+Na]^+$: 382.0822, gefunden: 382.0857.

5-(6-Chlor-1,3-dioxo-1*H*,3*H*-benzo[*de*]isochinolin-2-yl)pentansäure (145)**(Schl-25261)**

$C_{17}H_{14}ClNO_4$
 Exact Mass: 331,0611
 Mol. Wt.: 331,7504

Das Produkt **145** wird nach AVV3.3 aus 4-Chlor-1,8-naphthalsäureanhydrid (2.5 g, 10.7 mmol) und 5-Aminopentansäure (1.26 g, 10.7 mmol) als beiger Feststoff (1.02 g, 3.07 mmol, 29%) erhalten.

Smp.: 160 °C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 1.52-1.69 (m, 4H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 2.27 (t, J = 7.1 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 4.01 (t, J = 6.9 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 7.92-7.97 (m, 2H, H_{Ar}), 8.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.49-8.51 (m, 2H, H_{Ar}); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 22.6 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 27.6 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 33.9 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 38.6 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 121.9 (C_{Ar}), 123.1 (C_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 128.9 (C_{Ar}), 129.1 (CH_{Ar}), 130.5 (CH_{Ar}), 131.3 (CH_{Ar}), 132.0 (CH_{Ar}), 137.9 (C_{Ar}), 163.2 ($C(O)-N$), 163.4 ($C(O)-N$), 174.8 ($C(O)-OH$); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2950 (w), 1691 (m), 1651 (s), 1574 (m), 1386 (m), 1349 (m), 1227 (m), 1058 (m), 939 (m), 867 (m), 783 (s); MS (ESI): m/z (%) = 287 (16) [$2 M+Na$] $^+$, 680 (20) [$2 M+NH_4$] $^+$, 249 (100) [$M+NH_4$] $^+$; HRMS (ESI): m/z berechnet für $C_{17}H_{14}ClNO_4Na$ [$M+Na$] $^+$: 354.0509, gefunden: 354.0523.

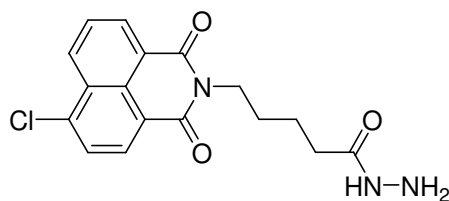
Methyl-5-(6-chlor-1,3-dioxo-1*H*,3*H*-benzo[*de*]isochinolin-2-yl)pentanoat (146)**(Schl-25277)**

$C_{18}H_{16}ClNO_4$
 Exact Mass: 345,0768
 Mol. Wt.: 345,7769

Das Produkt **146** wird nach AVV2 aus **145** (700 mg, 2.11 mmol) und SOCl_2 (185 μL , 2.53 mmol) synthetisiert, mittels Säulenchromatographie (MTBE/2-Methylpentan = 2:1) gereinigt und als weißer Feststoff (699 mg, 2.02 mmol, 96%) erhalten.

Smp.: 81 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 1.54 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 2.36 (t, J = 7.1 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 3.57 (s, 3H, O- CH_3), 4.01 (t, J = 6.9 Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 7.93-7.98 (m, 2H, H_{Ar}), 8.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.51-8.54 (m, 2H, H_{Ar}); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ = 19.2 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 22.5 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 27.5 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 33.4 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 51.7 (O- CH_3), 121.9 (C_{Ar}), 123.2 (C_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 128.9 (C_{Ar}), 128.9 (C_{Ar}), 129.1 (CH_{Ar}), 130.5 (CH_{Ar}), 131.3 (CH_{Ar}), 132.1 (CH_{Ar}), 138.0 (C_{Ar}), 163.2 (C(O)-N), 163.5 (C(O)-N), 173.7 (C(O)-O); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2952 (w), 2865 (w), 1733 (m), 1696 (m), 1655 (s), 1344 (m), 1209 (m), 1172 (m), 1154 (m), 778 (s); MS (ESI): m/z (%) = 368 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 363 (99) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$; HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{ClNO}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 368.0666, gefunden: 368.0667.

5-(6-Chlor-1,3-dioxo-1*H*,3*H*-benzo[*de*]isochinolin-2-yl)pentanohydrazid (147)
(Schl-25283)



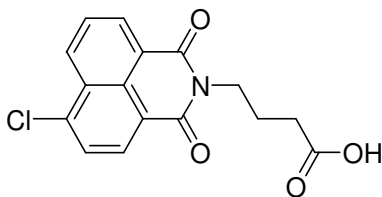
$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_3$
Exact Mass: 345,088
Mol. Wt.: 345,7802

Das Produkt **147** wird nach AVV8.3 aus **145** (600 mg, 1.81 mmol), NEM (526 μL , 4.16 mmol), Chlorameisensäureisobutylester (176 μL , 181 mmol) und Hydrazinhydrat (87.7 μL , 1.81 mmol) als beiger Feststoff (413 mg, 1.19 mmol, 66%) erhalten.

Smp.: 223 °C (Zersetzung); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 1.55-1.63 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 2.07 (t, J = 6.9 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 4.01 (t, J = 6.2 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 7.26 (br. s, 2H, NH- NH_2), 7.91-8.05 (m, 2H, H_{Ar}), 8.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.48-8.57 (m, 2H, H_{Ar}), 8.97 (s, 1H, NH- NH_2); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ = 23.4 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 27.8 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 33.7 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 34.6 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 122.0 (C_{Ar}), 123.3 (C_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 128.9 (C_{Ar}), 129.0 (C_{Ar}), 129.2 (CH_{Ar}), 130.6 (CH_{Ar}), 131.4

(CH_{Ar}), 132.1 (CH_{Ar}), 138.0 (C_{Ar}), 163.2 (C(O)-N), 163.5 (C(O)-N), 171.9 (C(O)-NH); IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3307 (w), 3182 (w), 2937 (w), 1655 (s), 1639 (m), 1588 (s), 1573 (m), 1344 (s), 1238 (m), 1061 (m), 781 (s), 571 (m); MS (ESI): m/z (%) = 368 (100) [M+Na]⁺, 346 (27) [M+H]⁺; HRMS (ESI): m/z berechnet für C₁₇H₁₇ClN₃O₃ [M+H]⁺: 346.0958, gefunden: 346.0947.

4-(6-Chlor-1,3-dioxo-1*H*,3*H*-benzo[*de*]isochinolin-2-yl)butansäure (148) (Schl-25262)

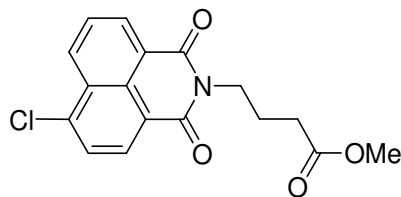


C₁₆H₁₂ClNO₄
Exact Mass: 317,0455
Mol. Wt.: 317,7238

Das Produkt **148** wird nach AVV3.3 aus 4-Chlor-1,8-naphthalsäureanhydrid (2.5 g, 10.7 mmol) und 4-Aminobutansäure (1.11 g, 10.7 mmol) als beiger Feststoff (2.50 g, 7.86 mmol, 73%) erhalten.

Smp.: 185 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 1.89 (tt, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 2.31 (t, J = 7.3 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 4.06 (t, J = 6.9 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 7.92-7.97 (m, 2H, *H*_{Ar}), 8.35 (d, J = 7.8 Hz, 1H, *H*_{Ar}), 8.50-8.52 (m, 2H, *H*_{Ar}), 11.99 (s, 1H, OH); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ = 19.2 (CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 23.4 (CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 31.8 (CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 122.0 (C_{Ar}), 123.3 (C_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 130.4 (2x C_{Ar}), 131.3 (CH_{Ar}), 132.0 (CH_{Ar}), 137.8 (C_{Ar}), 163.3 (C(O)-N), 163.6 (C(O)-N), 174.5 (C(O)-OH); IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 2971 (w), 1693 (m), 1648 (s), 1572 (m), 1348 (m), 1223 (s), 1173 (m), 1123 (m), 856 (m), 785 (s); MS (ESI): m/z (%) = 340 (11) [M+Na]⁺; HRMS (ESI): m/z berechnet für C₁₆H₁₂ClNO₄Na [M+Na]⁺: 340.0353, gefunden: 340.0324.

Methyl-4-(6-chlor-1,3-dioxo-1*H*,3*H*-benzo[*de*]isochinolin-2-yl)butanoat (149)
(Schl-25269)

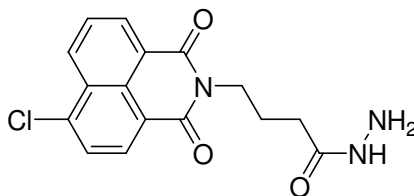


$C_{17}H_{14}ClNO_4$
 Exact Mass: 331,0611
 Mol. Wt.: 331,7504

Das Produkt **149** wird nach AVV2 aus **148** (800 mg, 2.52 mmol) und $SOCl_2$ (220 μ L, 3.02 mmol) synthetisiert, mittels Säulenchromatographie (MTBE/2-Methylpentan = 2:1) gereinigt und als weißer Feststoff (542 mg, 1.63 mmol, 65%) erhalten.

Smp.: 153 °C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 1.92 (tt, J = 7.1 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 2.40 (t, J = 7.6 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 3.51 (s, 3H, O- CH_3), 4.06 (t, J = 6.9 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 7.94-8.01 (m, 2H, H_{Ar}), 8.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.50-8.55 (m, 2H, H_{Ar}); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 19.2 ($CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 23.3 ($CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 31.4 ($CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 51.7 (O- CH_3), 122.0 (C_{Ar}), 123.3 (C_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 129.1 (CH_{Ar}), 130.5 (2x C_{Ar}), 131.3 (CH_{Ar}), 132.0 (CH_{Ar}), 137.9 (C_{Ar}), 163.4 (C(O)-N), 163.6 (C(O)-N), 173.5 (C(O)-OH); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3068 (w), 2957 (w), 1654 (s), 1360 (s), 1349 (s), 1223 (s), 1188 (m), 1172 (m), 779 (s), 748 (m); MS (ESI): m/z (%) = 685 (82) [$2 M+Na$] $^+$, 680 (82) [$2 M+NH_4$] $^+$, 349 (100) [$M+NH_4$] $^+$; HRMS (ESI): m/z berechnet für $C_{17}H_{14}ClNO_4Na$ [$M+Na$] $^+$: 354.0509, gefunden: 354.0494.

4-(6-Chlor-1,3-dioxo-1*H*,3*H*-benzo[*de*]isochinolin-2(3*H*)-yl)butanohydrazid (150)
(Schl-25279)

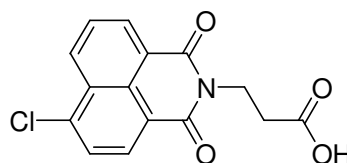


$C_{16}H_{14}ClN_3O_3$
 Exact Mass: 331,0724
 Mol. Wt.: 331,7537

Das Produkt **150** wird nach AVV8.3 aus **148** (800 mg, 2.52 mmol), NEM (733 μ L, 5.79 mmol), Chlorameisensäureisobutylester (244 μ L, 2.52 mmol) und Hydrazinhydrat (122 μ L, 2.52 mmol) als beiger Feststoff (598 mg, 1.80 mmol, 72%) erhalten.

Smp.: 215 °C (Zersetzung); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 1.86 (tt, J = 7.1 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 2.11 (t, J = 7.3 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 4.02 (t, J = 7.1 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 4.16 (s, 2H, NH-NH_2), 7.92-7.97 (m, 2H, H_{Ar}), 8.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.50 (d, J = 7.8 Hz, 2H, H_{Ar}), 8.93 (s, 1H, NH-NH_2); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 24.4 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 31.7 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 38.6 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 122.0 (C_{Ar}), 123.2 (C_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 128.9 (C_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 130.4 (CH_{Ar}), 131.3 (CH_{Ar}), 132.0 (CH_{Ar}), 137.9 (C_{Ar}), 163.2 (C(O)-N), 163.5 (C(O)-N), 171.5 (C(O)-NH); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3310 (w), 2955 (w), 1699 (m), 1655 (s), 1642 (s), 1590 (m), 1574 (m), 1344 (s), 1231 (m), 781 (s), 423 (m); MS (ESI): m/z (%) = 332 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClN}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 332.0802, gefunden: 332.0799.

3-(6-Chlor-1,3-dioxo-1*H*,3*H*-benzo[*de*]isochinolin-2-yl)propansäure (**151**) (Schl-25263)



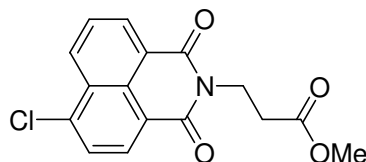
$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClNO}_4$
Exact Mass: 303,0298
Mol. Wt.: 303,6972

Das Produkt **151** wird nach AVV3.3 aus 4-Chlor-1,8-naphthalsäureanhydrid (2.50 g, 10.7 mmol) und β -Alanin (958 mg, 10.7 mmol) als beiger Feststoff (2.04 g, 6.73 mmol, 63%) erhalten.

Smp.: 247 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 2.59 (t, J = 7.8 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 4.22 (t, J = 7.6 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 7.89-7.94 (m, 2H, H_{Ar}), 8.31 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.46-8.49 (m, 2H, H_{Ar}), 12.35 (s, 1H, OH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 32.6 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 36.3 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 121.7 (C_{Ar}), 123.0 (C_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 130.5 (CH_{Ar}), 131.3 (CH_{Ar}), 132.0 (CH_{Ar}), 138.0 (C_{Ar}), 163.0 (C(O)-N), 163.3 (C(O)-N), 173.0 (C(O)-OH); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2916 (w), 2635 (w), 1695 (m), 1655 (m), 1345 (s), 1231 (m), 1218 (s), 852

(m), 778 (s), 438 (s); MS (ESI): m/z (%) = 326 (100) $[M+Na]^+$; HRMS (ESI): m/z berechnet für $C_{15}H_{10}ClNO_4Na$ $[M+Na]^+$: 326.0196, gefunden: 326.0235.

Methyl-3-(6-chlor-1,3-dioxo-1*H*,3*H*-benzo[*de*]isochinolin-2-yl)propanoat (152)
(Schl-25278)

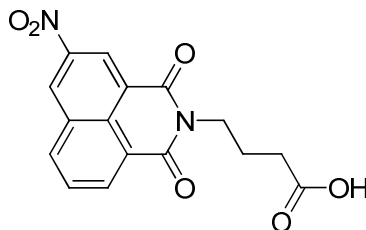


$C_{16}H_{12}ClNO_4$
Exact Mass: 317,0455
Mol. Wt.: 317,7238

Das Produkt **152** wird nach AVV2 aus **151** (800 mg, 2.63 mmol) und $SOCl_2$ (231 μ L, 3.16 mmol) synthetisiert, mittels Säulenchromatographie (MTBE/2-Methylpentan = 2:1) gereinigt und als weißer Feststoff (764 mg, 2.40 mmol, 91%) erhalten.

Smp.: 154 °C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 2.68 (t, J = 7.6 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-C(O)$), 3.60 (s, 3H, O- CH_3), 4.27 (t, J = 7.3 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-C(O)$), 7.95-8.01 (m, 2H, H_{Ar}), 8.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.52-8.56 (m, 2H, H_{Ar}); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 32.4 ($CH_2-CH_2-C(O)$), 36.6 ($CH_2-CH_2-C(O)$), 52.1 (O- CH_3), 121.9 (C_{Ar}), 123.2 (C_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 128.9 (C_{Ar}), 129.1 (CH_{Ar}), 130.6 (CH_{Ar}), 131.4 (CH_{Ar}), 132.1 (CH_{Ar}), 138.1 (C_{Ar}), 163.1 (C(O)-N), 163.4 (C(O)-N), 171.8 (C(O)-O); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3098 (w), 2955 (w), 1722 (m), 1698 (m), 1660 (s), 1345 (s), 1232 (m), 1204 (m), 780 (s), 751 (m), 434 (m); MS (ESI): m/z (%) = 657 (83) $[2 M+Na]^+$, 340 (100) $[M+Na]^+$, 335 (59) $[M+NH_4]^+$; HRMS (ESI): m/z berechnet für $C_{16}H_{12}ClNO_4Na$ $[M+Na]^+$: 340.0353, gefunden: 340.0345.

4-(5-Nitro-1,3-dioxo-1*H*,3*H*-benzo[*de*]isochinolin-2-yl)butansäure (153) (Schl-25303)



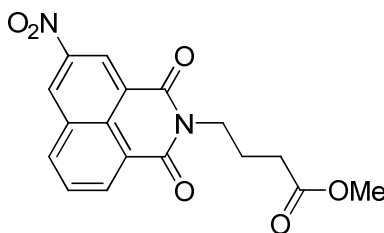
$C_{16}H_{12}N_2O_6$
Exact Mass: 328,0695
Mol. Wt.: 328,2763

Das Produkt **153** wird nach AVV3.3 aus 3-Nitronaphthalsäureanhydrid (1.00 g, 4.11 mmol) und 4-Aminobutansäure (424 mg, 4.11 mmol) als weißer Feststoff (1.22 g, 3.73 mmol, 91%) erhalten.

Smp.: 204 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 1.90 (quin, J = 7.1 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 2.32 (t, J = 7.6 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 4.08 (t, J = 6.9 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 8.01 (dd, J = 8.2, 7.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.62 (dd, J = 7.3, 1.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.71 (dd, J = 8.5, 0.9 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.87 (d, J = 2.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 9.39 (d, J = 2.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 12.02 (s, 1H, OH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 23.4 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 31.8 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 39.8 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 123.1 (C_{Ar}), 123.2 (CH_{Ar}), 124.5 (C_{Ar}), 129.7 (CH_{Ar}), 130.0 (C_{Ar}), 130.1 (CH_{Ar}), 131.3 (C_{Ar}), 134.3 (CH_{Ar}), 136.7 (CH_{Ar}), 146.2 (C_{Ar}), 162.8 (C(O)-N), 163.4 (C(O)-N), 174.6 (C(O)-OH); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3079 (w), 2860 (w), 1701 (m), 1656 (m), 1593 (m), 1332 (m), 1242 (m), 922 (m), 789 (m), 542 (m); MS (ESI): m/z (%) = 351 (57) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 329 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS (EI, 70 eV): m/z berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}]^+$: 328.0695, gefunden: 328.0700.

Der Schmelzpunkt sowie das ^1H NMR-Spektrum stimmen mit den literaturbekannten Daten überein (Smp.: 200).^[203]

Methyl-4-(5-nitro-1,3-dioxo-1*H*,3*H*-benzo[*de*]isochinolin-2-yl)butanoat (154)
(Schl-25315)



$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6$
Exact Mass: 342,0852
Mol. Wt.: 342,3029

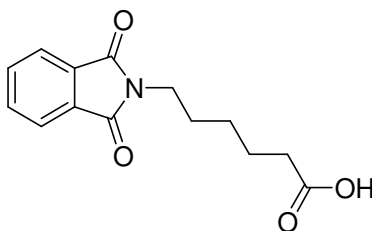
Das Produkt **154** wird nach AVV2 aus **153** (800 mg, 2.44 mmol) und SOCl_2 (213 μL , 2.92 mmol) synthetisiert, mittels Säulenchromatographie (MTBE/Cyclohexan = 2:1) gereinigt und als gelber Feststoff (207 mg, 605 μmol , 25%) erhalten.

Smp.: 189 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 1.94 (tt, J = 7.1 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 2.42 (t, J = 7.3 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 3.52 (s, 3H, O- CH_3), 4.11 (t, J = 6.9 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 8.03 (dd, J = 8.2, 7.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.65 (dd, J =

7.3, 1.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.74 (dd, $J = 8.5, 0.9$ Hz, 1H, H_{Ar}), 8.91 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H_{Ar}), 9.44 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H_{Ar}); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 23.3$ ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 31.4 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 39.9 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 51.7 (O- CH_3), 123.2 (C_{Ar}), 123.3 (CH_{Ar}), 124.7 (C_{Ar}), 129.7 (CH_{Ar}), 130.0 (C_{Ar}), 130.1 (CH_{Ar}), 131.3 (C_{Ar}), 134.4 (CH_{Ar}), 136.7 (CH_{Ar}), 146.3 (C_{Ar}), 163.0 (C(O)-N), 163.5 (C(O)-N), 173.4 (C(O)-O); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2956 (w), 2923 (w), 2853 (w), 1656 (s), 1347 (m); 1330 (m), 1205 (m), 1170 (m), 1151 (m), 794 (s), 758 (m); MS (ESI): m/z (%) = 365 (56) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 343 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS (EI, 70 eV): m/z berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}]^+$: 342.0852, gefunden: 342.0836.

5.3.3 Phthalsäureimidderivate

6-(1,3-Dioxoisindolin-2-yl)hexansäure (**155**) (Schl-25044)

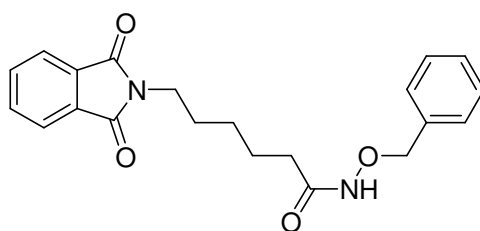


$C_{14}H_{15}NO_4$
Exact Mass: 261,1001
Mol. Wt.: 261,2732

Das Produkt **155** wird nach AVV1 aus Phthalsäureanhydrid (5.00 g, 33.8 mmol) und 6-Aminohexansäure (4.43 g, 33.8 mmol) als brauner Feststoff (8.27 g, 31.6 mmol, 94%) erhalten.

Smp.: 105 °C; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ = 1.24-1.30 (m, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2$), 1.51 (tt, J = 7.7, 7.3 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2$), 1.58 (tt, J = 7.5, 7.3 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2$), 2.18 (t, J = 7.3 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2$), 3.55 (t, J = 7.2, 7.0 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2$), 7.80-7.87 (m, 4H, H_{Ar}), 11.94 (s, 1H, OH); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ = 24.0 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2$), 25.7 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2$), 27.6 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2$), 33.4 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2$), 37.3 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2$), 122.9 (2x CH_{Ar}), 131.5 (2x C_{Ar}), 134.3 (2x CH_{Ar}), 167.8 (2x C(O)-N), 174.3 (C(O)-OH); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2932 (w), 2864 (w), 2658 (w), 1697 (s), 1464 (m), 1394 (m), 1361 (m), 1302 (m), 1253 (m), 1109 (m), 1047 (m), 950 (m), 874 (m), 800 (m), 719 (s), 642 (m), 531 (m), 489 (m); MS (ESI): m/z (%) = 545 (29) [$2 M+Na$] $^+$, 284 (70) [$M+Na$] $^+$; HRMS (ESI): m/z berechnet für $C_{14}H_{15}NO_4Na$ [$M+Na$] $^+$: 284.0899, gefunden: 284.0906.

Der Schmelzpunkt, das IR-Spektrum sowie die 1H und ^{13}C NMR-Spektren stimmen mit den literaturbekannten Daten überein (Smp.: 109 °C).^[183]

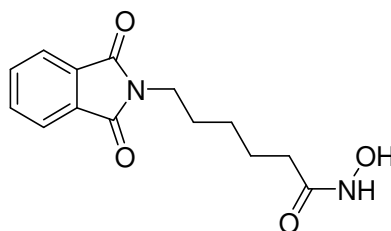
N-Benzoyloxy-6-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)hexanamid (156)

$C_{21}H_{22}N_2O_4$
 Exact Mass: 366,158
 Mol. Wt.: 366,4104

Das Produkt **156** wird nach AVV7.3 aus **155** (2.00 g, 7.65 mmol), Oxalylchlorid (1.00 mL, 11.5 mmol), *O*-Benzylhydroxylamin (1.33 mL, 11.5 mmol) und TEA (1.59 mL, 11.5 mmol) synthetisiert, mittels Säulenchromatographie (EtOAc/2-Methylpentan = 2:1 → 4:1) gereinigt und als weißer Feststoff (1.66 g, 4.52 mmol, 59%) erhalten.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 1.19-1.27 (m, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 1.47-1.61 (m, 4H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 1.94 (t, J = 7.2 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 3.55 (t, J = 7.1, 7.0 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 4.74 (s, 2H, O- CH_2 -Ar), 7.30-7.39 (m, 5H, H_{Ar}), 7.80-7.88 (m, 4H, H_{Ar}), 11.90 (s, 1H, NH-O); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 24.4 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 25.7 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 27.6 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 32.0 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 37.2 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 76.7 (O- CH_2 -Ar), 122.9 (2x CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 128.2 (2x CH_{Ar}), 128.7 (2x CH_{Ar}), 131.5 (2x C_{Ar}), 134.3 (2x CH_{Ar}), 136.0 (C_{Ar}), 167.9 (2x C(O)-N), 169.2 (C(O)-NH).

Da es sich bei **156** um eine Zwischenstufe handelt, wurden zur Charakterisierung lediglich 1H und ^{13}C NMR-Spektren aufgenommen.

N-Hydroxy-6-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)hexanamid (71) (Schl-25055)

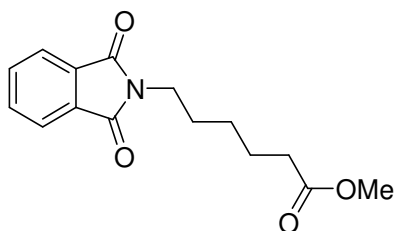
$C_{14}H_{16}N_2O_4$
 Exact Mass: 276,111
 Mol. Wt.: 276,2878

Das Produkt **71** wird nach AVV7.4 aus **156** (1.00 g, 2.73 mmol) als weißer Feststoff (414 mg, 1.50 mmol, 55%) erhalten.

Smp.: 126 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 1.20-1.28 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 1.47-1.61 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 1.93 (t, J = 7.3 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 3.55 (t, J = 7.2 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 7.81-7.88 (m, 4H, H_{Ar}), 8.62 (s, 1H, NH-OH), 10.29 (s, 1H, NH-OH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 24.6 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 25.8 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 27.7 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 32.0 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 37.3 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 122.9 (2x CH_{Ar}), 131.5 (2x C_{Ar}), 134.3 (2x CH_{Ar}), 167.9 (2x C(O)-N), 168.9 (C(O)-NH); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3247 (w), 2930 (w), 2861 (w), 1772 (w), 1712 (s), 1614 (m), 1463 (s), 1395 (m), 1334 (m), 1048 (s), 874 (m), 720 (s), 530 (s), 409 (w); MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 276 (5) $[\text{M}]^+$, 245 (17), 244 (100) $[\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{NO}_3]^+$, 243 (13), 202 (21), 161 (43), 160 (93), 148 (38), 130 (12); Elementaranalytik: berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ (Mol. Wt. = 276.29): 60.86% C, 5.84% H, 10.14% N, gefunden: 60.84% C, 5.87% H, 10.26% N.

Der Schmelzpunkt sowie die ^1H und ^{13}C NMR-Spektren stimmen mit den literaturbekannten Daten überein (Smp.: 124.7-125.3 °C).^[204]

Methyl-6-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)hexanoat (**157**) (Schl-25145)



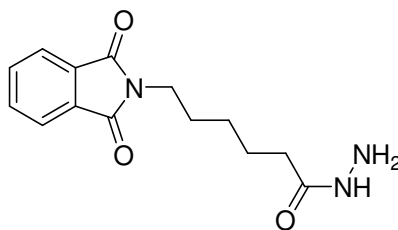
$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_4$
Exact Mass: 275,1158
Mol. Wt.: 275,2998

Das Produkt **157** wird nach AVV2 aus **155** (600 mg, 2.30 mmol) und SOCl_2 (201 μL , 2.76 mmol) synthetisiert, mittels Säulenchromatographie (EtOAc/2-Methylpentan = 1:1) gereinigt und als farbloses Öl (581 mg, 2.11 mmol, 92%) erhalten.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 1.23-1.31 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 1.50-1.62 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 2.28 (t, J = 7.4 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 3.56 (m, 5H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$, O- CH_3), 7.81-7.88 (m, 4H, H_{Ar}); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 23.9 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$),

25.6 (CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 27.5 (CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 33.0 (CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 37.1 (CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 51.1 (O-CH₃), 122.9 (2x CH_{Ar}), 131.5 (2x C_{Ar}), 134.3 (2x CH_{Ar}), 167.9 (2x C(O)-N), 173.2 (C(O)-O); IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 2946 (w), 2864 (w), 1735 (m), 1703 (s), 1395 (m), 1366 (m), 1169 (m), 1047 (m), 717 (m), 529 (m); MS (ESI): m/z (%) = 298 (69) [M+Na]⁺, 276 (100) [M+H]⁺; HRMS (ESI): m/z berechnet für C₁₅H₁₈NO₄ [M+H]⁺: 276.1235, gefunden: 276.1227.

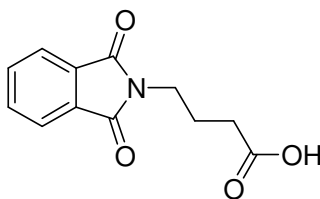
6-(1,3-Dioxisoindolin-2-yl)hexanohydrazid (**158**) (Schl-25146)



C₁₄H₁₇N₃O₃
Exact Mass: 275,127
Mol. Wt.: 275,3031

Das Produkt **158** wird nach AVV8.1 aus **155** (800 mg, 3.06 mmol), Oxalylchlorid (401 μ L, 4.60 mmol), Hydrazinhydrat (223 μ L, 4.60 mmol) und TEA (637 μ L, 4.60 mmol) synthetisiert, aus MeOH umkristallisiert und als weißer Feststoff (74 mg, 269 μ mol, 9%) erhalten.

Smp.: 209 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 1.27 (tt, J = 7.0 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 1.51 (tt, J = 7.6 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 1.58 (tt, J = 7.3 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 2.07 (t, J = 7.3 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 3.55 (quin, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 7.81-7.89 (m, 4H, H_{Ar}); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ = 24.5 (CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 25.7 (CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 27.7 (CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 32.9 (CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 37.2 (CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 122.9 (2x CH_{Ar}), 131.6 (2x C_{Ar}), 134.3 (2x CH_{Ar}), 167.9 (2x C(O)-N), 170.8 (C(O)-O); IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3200 (w), 2934 (w), 1698 (s), 1587 (m), 1464 (m), 1403 (m), 1102 (m), 1052 (m), 675 (m), 642 (m); MS (EI, 70 eV) m/z (%) = 275 (21) [M]⁺, 244 (40), 161 (16), 160 (100) [C₉H₆NO₂]⁺, 148 (14), 130 (12), 98 (37), 97 (11), 85 (11), 83 (12); HRMS (EI): m/z berechnet für C₁₄H₁₇N₃O₃ [M]⁺: 275.1270, gefunden: 275.1278.

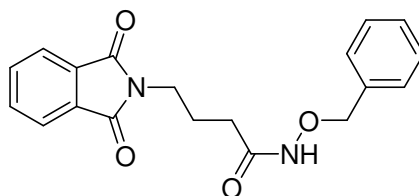
4-(1,3-Dioxisoindolin-2-yl)butansäure (67) (Schl-25012)

$C_{12}H_{11}NO_4$
 Exact Mass: 233,0688
 Mol. Wt.: 233,22

Das Produkt **67** wird nach AVV1 aus Phthalsäureanhydrid (5.00 g, 33.8 mmol) und 4-Aminobutansäure (3.48 g, 33.8 mmol) als weißer Feststoff (7.13 g, 30.6 mmol, 91%) erhalten.

Smp.: 123 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.98-2.05 (m, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 2.42 (t, J = 7.4 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 3.76 (t, J = 6.9 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 7.70-7.74 (m, 2H, H_{Ar}), 7.82-7.87 (m, 2H, H_{Ar}); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ = 23.6 ($CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 31.2 ($CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 37.0 ($CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 123.3 (2x CH_{Ar}), 132.0 (2x C_{Ar}), 134.0 (2x CH_{Ar}), 168.4 (2x $C(O)-N$), 178.2 ($C(O)-OH$); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2939 (w), 2640 (w), 1765 (m), 1697 (s), 1436 (m), 1394 (m), 1311 (m), 1283 (m), 1120 (m), 1019 (m), 941 (m), 891 (m), 717 (s), 526 (m), 480 (m), 424 (m); MS (ESI): m/z (%) = 722 (55) [$3 M+Na$] $^+$, 489 (100) [$2 M+Na$] $^+$, 251 (13) [$M+NH_4$] $^+$; HRMS (ESI): m/z berechnet für $C_{12}H_{12}NO_4$ [$M+H$] $^+$: 234.0766, gefunden: 234.0723.

Der Schmelzpunkt, das IR-Spektrum sowie die 1H und ^{13}C NMR-Spektren stimmen mit den literaturbekannten Daten überein (Smp.: 117 °C).^[183]

N-Benzoyloxy-4-(1,3-dioxisoindolin-2-yl)butanamid (70)

$C_{19}H_{18}N_2O_4$
 Exact Mass: 338,1267
 Mol. Wt.: 338,3572

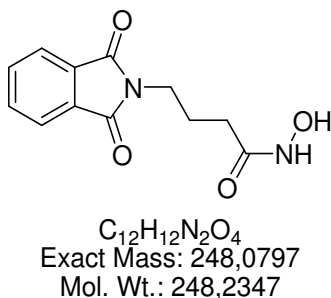
Das Produkt **70** wird nach AVV7.3 aus **67** (1.00 g, 4.29 mmol), Oxalylchlorid (0.56 mL, 6.43 mmol), *O*-Benzylhydroxylamin (0.74 mL, 6.43 mmol) und TEA (0.89 mL,

6.43 mmol) synthetisiert, mittels Säulenchromatographie (EtOAc/2-Methylpentan = 2:1) gereinigt und als weißer Feststoff (920 mg, 2.72 mmol, 63%) erhalten.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 1.80-1.90 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 2.01 (t, J = 7.3 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 3.58 (t, J = 6.8 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 4.72 (s, 2H, O- $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 7.35 (s, 5H, H_{Ar}), 7.80-7.90 (m, 4H, H_{Ar}), 10.92 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 23.7 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 29.6 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 37.0 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 76.7 (NH-O- CH_2), 122.9 (2x CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 128.2 (2x CH_{Ar}), 128.6 (2x CH_{Ar}), 131.6 (2x C_{Ar}), 134.3 (2x CH_{Ar}), 136.0 (C_{Ar}), 167.9 (2x C(O)-N), 168.6 (C(O)-NH).

Da es sich bei **70** um eine Zwischenstufe handelt, wurden zur Charakterisierung lediglich ^1H und ^{13}C NMR-Spektren aufgenommen.

***N*-Hydroxy-4-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)butanamid (29) (Schl-25045)**

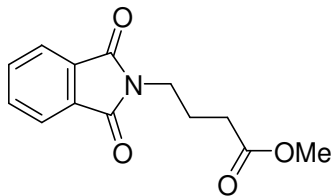


Das Produkt **29** wird nach AVV7.4 aus **70** (500 mg, 1.48 mmol) als weißer Feststoff (541 mg, 2.18 mmol, 49%) erhalten.

Smp.: 166 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ = 1.81 (tt, J = 7.5, 7.2 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 2.00 (t, J = 8.0, 7.2 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 3.57 (t, J = 7.0 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 7.81-7.87 (m, 4H, H_{Ar}), 8.67 (s, 1H, NH-OH), 10.31 (s, 1H, NH-OH); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ = 24.2 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 29.7 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 37.1 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 122.9 (2x CH_{Ar}), 131.6 (2x C_{Ar}), 134.3 (2x CH_{Ar}), 167.9 (2x C(O)-N), 168.3 (C(O)-NH); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3343 (w), 3099 (w), 2866 (w), 1764 (w), 1687 (m), 1656 (m), 1438 (m), 1397 (m), 1350 (m), 1189 (m), 1080 (m), 1016 (m), 889 (m), 716 (s), 605 (m), 526 (s), 432 (m), 400 (w); MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 249 (3) $[\text{M}]^+$, 216 (100) $[\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{NO}_3]^+$, 215 (76), 202 (73), 188 (82), 187 (64), 174 (89), 173 (71), 161 (72), 160 (95); HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}]^+$:

248.0797, gefunden: 248.0792; Elementaranalytik: berechnet für $C_{12}H_{12}N_2O_4$ (Mol. Wt. = 248.23): 58.06% C, 4.87% H, 11.29% N, gefunden: 58.03% C, 5.01% H, 11.22% N.

Methyl-4-(1,3-dioxisoindolin-2-yl)butanoat (68) (Schl-25030)



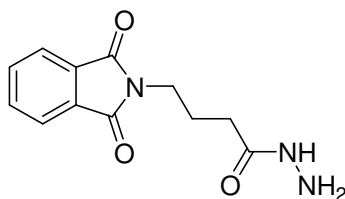
$C_{13}H_{13}NO_4$
Exact Mass: 247,0845
Mol. Wt.: 247,2466

Das Produkt **68** wird nach AVV2 aus **67** (500 mg, 2.14 mmol) und $SOCl_2$ (0.19 mL, 2.57 mmol) als farblose Kristalle (1.56 g, 6.31 mmol, 98%) erhalten.

Smp.: 88 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 2.02 (tt, J = 7.2, 7.1 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 2.38 (t, J = 7.6, 7.4 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 3.64 (s, 3H, O- CH_3), 3.75 (t, J = 6.9 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 7.69-7.73 (m, 2H, H_{Ar}), 7.82-7.86 (m, 2H, H_{Ar}); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ = 23.9 ($CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 31.3 ($CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 37.1 ($CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 51.7 (O- CH_3), 123.2 (2x CH_{Ar}), 132.0 (2x C_{Ar}), 133.9 (2x CH_{Ar}), 168.3 (2x C(O)-N), 173.0 (C(O)-O); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2965 (w), 1768 (w), 1726 (m), 1697 (s), 1433 (m), 1391 (m), 1347 (m), 1302 (m), 1172 (s), 1120 (m), 1032 (m), 1023 (m), 984 (m), 885 (m), 788 (m), 716 (s), 604 (m), 527 (m), 426 (m), 403 (w); MS (ESI): m/z (%) = 517 (100) [$2 M+Na$] $^+$, 270 (48) [$M+Na$] $^+$; HRMS (ESI): m/z berechnet für $C_{13}H_{13}NO_4Na$ [$M+Na$] $^+$: 270.0742, gefunden: 270.0756.

Der Schmelzpunkt stimmt mit dem literaturbekannten Wert (87-88 °C) überein.^[205]

4-(1,3-Dioxisoindolin-2-yl)butanohydrazid (69) (Schl-25068)

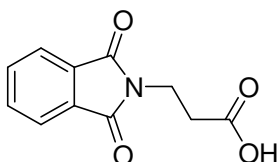


$C_{12}H_{13}N_3O_3$
Exact Mass: 247,0957
Mol. Wt.: 247,2499

Das Produkt **69** wird nach AVV8.1 aus **67** (1.00 g, 4.29 mmol), Oxalylchlorid (561 μ L, 6.43 mmol), Hydrazinhydrat (312 μ L, 6.43 mmol) und TEA (891 μ L, 6.43 mmol) synthetisiert, aus EtOH umkristallisiert und als weißer Feststoff (441 mg, 1.78 mmol, 42%) erhalten.

Smp.: 229 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.81 (tt, J = 7.7, 7.3 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 2.16 (t, J = 8.1, 7.2 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 3.59 (t, J = 7.0 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 7.77-7.89 (m, 4H, H_{Ar}), 9.70 (s, 1H, NH-NH_2); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 24.1 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 30.6 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 37.1 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 123.0 (2x CH_{Ar}), 131.6 (2x C_{Ar}), 134.2 (2x CH_{Ar}), 167.8 (2x C(O)-N), 170.1 (C(O)-NH); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3219 (m), 3048 (w), 2926 (w), 1770 (m), 1710 (s), 1597 (m), 1480 (m), 1439 (m), 1416 (m), 1393 (s), 1360 (m), 1226 (m), 1179 (m), 1084 (m), 1001 (m), 905 (m), 873 (m), 792 (m), 720 (s), 646 (m), 562 (m), 530 (m), 512 (m); MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 302 (4), 289 (20), 284 (18), 271 (7), 247 (27) $[\text{M}]^+$, 217 (12), 216 (100) $[\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{NO}_3]^+$, 188 (18), 160 (11), 148 (4); HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$: 247.0957, gefunden: 247.0966.

3-(1,3-Dioxoisindolin-2-yl)propansäure (**159**) (Schl-25042)



$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_4$
Exact Mass: 219,0532
Mol. Wt.: 219,1935

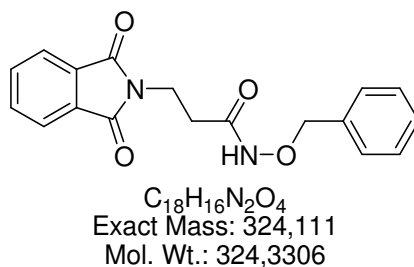
Das Produkt **159** wird nach AVV1 aus Phthalsäureanhydrid (5.00 g, 33.8 mmol) und β -Alanin (3.01 g, 33.8 mmol) als weißer Feststoff (6.27 g, 28.6 mmol, 85%) erhalten.

Smp.: 156 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 2.82 (t, J = 7.4, 7.2 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 4.02 (t, J = 7.5, 7.2 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 7.72-7.77 (m, 2H, H_{Ar}), 7.84-7.90 (m, 2H, H_{Ar}); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 32.5 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 33.3 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 123.4 (2x CH_{Ar}), 131.9 (2x C_{Ar}), 134.1 (2x CH_{Ar}), 168.0 (2x C(O)-N), 176.5 (C(O)-OH); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3192 (w), 2940 (w), 1769 (m), 1689 (s), 1438 (m), 1374 (m), 1253 (m), 1210 (m), 1000 (m), 871 (m), 817 (m), 718 (s), 608 (m), 519 (m), 446 (m); MS (ESI): m/z (%) = 461 (47) $[2 \text{ M}+\text{Na}]^+$, 242 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 220 (50)

$[M+H]^+$; HRMS (ESI): m/z berechnet für $C_{11}H_9NO_4Na$ $[M+Na]^+$: 242.0429, gefunden: 242.0407.

Der Schmelzpunkt, das IR-Spektrum sowie die 1H und ^{13}C NMR-Spektren stimmen mit den literaturbekannten Daten überein (Smp.: 152 °C).^[183]

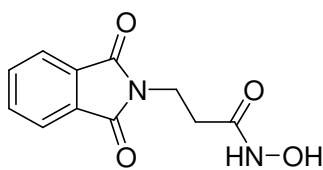
***N*-Benzyloxy-3-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)propanamid (160)**



Das Produkt **160** wird nach AVV7.3 aus **159** (2.00 g, 9.12 mmol), Oxalylchlorid (1.19 mL, 13.7 mmol), *O*-Benzyloxyhydroxylamin (1.58 mL, 13.7 mmol) und TEA (1.89 mL, 13.7 mmol) synthetisiert, mittels Säulenchromatographie (EtOAc/2-Methylpentan = 2:1 → 4:1) gereinigt und als weißer Feststoff (1.86 g, 5.74 mmol, 63%) erhalten.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 2.34 (t, J = 7.0, 6.9 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-C(O)$), 3.80 (t, J = 7.0, 6.9 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-C(O)$), 4.72 (s, 2H, O- CH_2 -Ar), 7.32 (s, 5H, H_{Ar}), 7.83-7.88 (m, 4H, H_{Ar}), 11.08 (s, 1H, NH-O); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 31.2 ($CH_2-CH_2-C(O)$), 34.1 ($CH_2-CH_2-C(O)$), 76.7 (O- CH_2 -Ar), 122.9 (2x CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 128.2 (2x CH_{Ar}), 128.7 (2x CH_{Ar}), 131.6 (2x C_{Ar}), 134.3 (2x CH_{Ar}), 135.9 (C_{Ar}), 166.7 ($C(O)-NH$), 167.5 (2x $C(O)-N$).

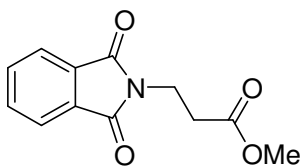
Da es sich bei **160** um eine Zwischenstufe handelt, wurden zur Charakterisierung lediglich 1H und ^{13}C NMR-Spektren aufgenommen.

N-Hydroxy-3-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)propanamid (72) (Schl-25052)

$C_{11}H_{10}N_2O_4$
 Exact Mass: 234,0641
 Mol. Wt.: 234,2081

Das Produkt **72** wird nach AVV7.4 aus **160** (1.00 g, 3.08 mmol) als weißer Feststoff (230 mg, 982 μ mol, 32%) erhalten.

Smp.: 152 °C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 2.35 (t, J = 7.3 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-C(O)$), 3.78 (t, J = 7.6, 7.1 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-C(O)$), 7.82-7.87 (m, 4H, H_{Ar}), 8.73 (s, 1H, NH-OH), 10.47 (s, 1H, NH-OH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 30.9 ($CH_2-CH_2-C(O)$), 34.2 ($CH_2-CH_2-C(O)$), 122.9 (2x CH_{Ar}), 131.6 (2x C_{Ar}), 134.3 (2x CH_{Ar}), 166.3 ($C(O)-NH$), 167.5 (2x $C(O)-N$); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3306 (w), 3065 (w), 2855 (w), 1764 (w), 1694 (s), 1677 (s), 1634 (m), 1406 (m), 1374 (m), 1123 (w), 1069 (w), 998 (m), 981 (m), 713 (s), 530 (s), 516 (s), 404 (w); MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 235 (1) $[M]^+$, 203 (15), 202 (96), 201 (8), 174 (11), 161 (26), 160 (100) $[C_9H_6NO_2]^+$, 130 (13), 104 (9); HRMS (EI): m/z berechnet für $C_{11}H_{10}N_2O_4$ $[M]^+$: 234.0641, gefunden: 234.0664; Elementaranalytik: berechnet für $C_{11}H_{10}N_2O_4$ (Mol. Wt. = 234.21): 56.41% C, 4.30% H, 11.96% N, gefunden: 56.36% C, 4.53% H, 11.77% N.

Methyl-3-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)propanoat (161) (Schl-25129)

$C_{12}H_{11}NO_4$
 Exact Mass: 233,0688
 Mol. Wt.: 233,22

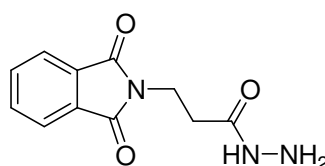
Das Produkt **161** wird nach AVV2 aus **159** (500 mg, 2.28 mmol) und $SOCl_2$ (200 μ L, 2.74 mmol) als weißer Feststoff (532 mg, 2.28 mmol, 100%) erhalten.

Smp.: 73 °C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 2.68 (t, J = 7.1 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-C(O)$), 3.57 (s, 3H, O- CH_3), 3.82 (t, J = 7.1 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-C(O)$), 7.81-7.89 (m, 4H, H_{Ar}); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 32.1 ($CH_2-CH_2-C(O)$), 33.4 ($CH_2-CH_2-C(O)$),

51.46 (O-CH₃), 123.0 (2x CH_{Ar}), 131.5 (2x C_{Ar}), 134.4 (2x CH_{Ar}), 167.5 (2x C(O)-NH), 170.9 (C(O)-N); IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3068 (w), 2959 (w), 2936 (w), 1697 (s), 1439 (m), 1401 (m), 1372 (m), 1333 (m), 1247 (m), 1116 (m), 1002 (m), 874 (m), 798 (m), 713 (s), 609 (m), 530 (s), 454 (m); MS (ESI): m/z (%) = 256 (15) [M+Na]⁺; HRMS (ESI): m/z berechnet für C₁₂H₁₁NO₄Na [M+Na]⁺: 256.0586, gefunden: 256.0564.

Der Schmelzpunkt stimmt mit dem literaturbekannten Schmelzpunkt (72-74 °C) überein.^[206]

3-(1,3-Dioxoisindolin-2-yl)propanohydrazid (**162**) (Schl-25130)

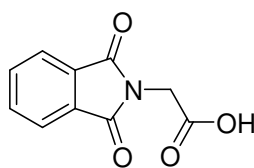


C₁₁H₁₁N₃O₃
Exact Mass: 233,08
Mol. Wt.: 233,2233

Das Produkt **162** wird nach AVV8.1 aus **159** (500 mg, 2.28 mmol), Oxalylchlorid (298 μ L, 3.42 mmol), Hydrazinhydrat (166 μ L, 3.42 mmol) und TEA (474 μ L, 3.42 mmol) synthetisiert, aus EtOH umkristallisiert und als weißer Feststoff (101 mg, 433 μ mol, 19%) erhalten.

Smp.: 281 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 2.52 (t, J = 7.6 Hz, 2H, CH₂-CH₂-C(O)), 3.78 (t, J = 7.3 Hz, 2H, CH₂-CH₂-C(O)), 7.81-7.90 (m, 4H, H_{Ar}), 9.90 (s, 1H, NH-NH₂); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ = 31.5 (CH₂-CH₂-C(O)), 33.9 (CH₂-CH₂-C(O)), 122.9 (2x CH_{Ar}), 131.7 (2x C_{Ar}), 134.3 (2x CH_{Ar}), 167.5 (2x C(O)-N), 168.1 (C(O)-NH); IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3206 (w), 3054 (w), 2946 (w), 1709 (s), 1594 (m), 1485 (m), 1399 (m), 1366 (m), 1216 (m), 1104 (m), 1006 (m), 870 (m), 717 (s), 635 (m), 529 (m), 478 (m); MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 233 (10) [M]⁺, 203 (9), 202 (100) [C₁₁H₈NO₃]⁺, 173 (4), 162 (7), 148 (4), 147 (20), 104 (19), 76 (2), 40 (5); HRMS (EI): m/z berechnet für C₁₁H₁₁N₃O₃: 233.0800; gefunden: 233.0804.

Das ¹H NMR-Spektrum stimmt mit den literaturbekannten Daten überein.^[207]

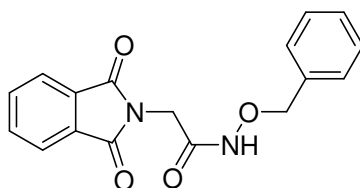
(1,3-Dioxoisindolin-2-yl)ethansäure (163) (Schl-25043)

$C_{10}H_7NO_4$
Exact Mass: 205,0375
Mol. Wt.: 205,1669

Das Produkt **163** wird nach AVV1 aus Phthalsäureanhydrid (5.00 g, 33.8 mmol) und Glycin (2.53 g, 33.8 mmol) als brauner Feststoff (6.04 g, 29.4 mmol, 87%) erhalten.

Smp.: 193 °C; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ = 4.32 (s, 2H, CH_2 -C(O)), 7.85-7.90 (m, 2H, H_{Ar}), 7.91-7.95 (m, 2H, H_{Ar}); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ = 38.9 (CH_2 -C(O)), 123.3 (2x CH_{Ar}), 131.4 (2x C_{Ar}), 134.8 (2x CH_{Ar}), 167.2 (2x C(O)-N), 168.8 (C(O)-OH); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2985 (w), 2935 (w), 2655 (w), 2535 (w), 1696 (s), 1467 (m), 1388 (m), 1317 (m), 1244 (m), 1116 (m), 950 (m), 736 (m), 711 (s), 621 (m), 529 (m); MS (ESI): m/z (%) = 433 (27) [$2 M+Na$] $^+$, 228 (100) [$M+Na$] $^+$, 206 (45) [$M+H$] $^+$; HRMS (ESI): m/z berechnet für $C_{10}H_7NO_4Na$ [$M+Na$] $^+$: 228.0273, gefunden: 228.0321.

Der Schmelzpunkt sowie die 1H und ^{13}C NMR-Spektren stimmen mit den literaturbekannten Daten überein (Smp.: 193 °C).^[208]

***N*-Benzyloxy-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)ethanamid (164)**

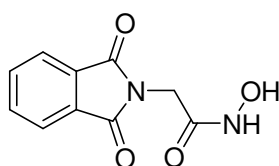
$C_{17}H_{14}N_2O_4$
Exact Mass: 310,0954
Mol. Wt.: 310,3041

Das Produkt **164** wird nach AVV7.3 aus **163** (2.00 g, 9.75 mmol), Oxalylchlorid (1.28 mL, 14.6 mmol), *O*-Benzylhydroxylamin (1.69 mL, 14.6 mmol) und TEA (2.03 mL, 14.6 mmol) synthetisiert, mittels Säulenchromatographie (EtOAc/2-Methylpentan = 2:1 \rightarrow 4:1) gereinigt und als weißer Feststoff (2.15 g, 6.91 mmol, 71%) erhalten.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 4.16 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-C(O)}$), 4.80 (s, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-Ar}$), 7.34-7.47 (m, 5H, H_{Ar}), 7.84-8.00 (m, 4H, H_{Ar}), 11.48 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 38.2 ($\text{CH}_2\text{-C(O)}$), 77.0 ($\text{O-CH}_2\text{-Ar}$), 123.2 (4x CH_{Ar}), 128.3 (2x CH_{Ar}), 128.8 (2x C_{Ar}), 131.6 (CH_{Ar}), 134.6 (2x CH_{Ar}), 135.7 (C_{Ar}), 163.4 (C(O)-NH), 167.3 (2x C(O)-N).

Da es sich bei **164** um eine Zwischenstufe handelt, wurden zur Charakterisierung lediglich ^1H und ^{13}C NMR-Spektren aufgenommen.

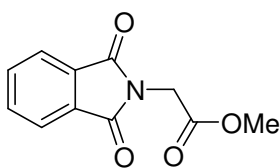
***N*-Hydoxy-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)ethanamid (73) (Schl-25053)**



$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_4$
Exact Mass: 220,0484
Mol. Wt.: 220,1815

Das Produkt **73** wird nach AVV7.4 aus **164** (1.00 g, 3.22 mmol) als rosa Feststoff (309 mg, 1.42 mmol, 44%) erhalten.

Smp.: 182 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 4.14 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-C(O)}$), 7.85-7.92 (m, 4H, H_{Ar}), 8.96 (s, 1H, NH-OH), 10.80 (s, 1H, NH-OH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 38.2 ($\text{CH}_2\text{-C(O)}$), 123.1 (2x CH_{Ar}), 131.7 (2x C_{Ar}), 134.5 (2x CH_{Ar}), 163.1 (C(O)-NH), 167.4 (2x C(O)-N); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3294 (w), 3198 (w), 2913 (w), 1770 (w), 1682 (m), 1463 (m), 1425 (m), 1401 (m), 1322 (m), 1189 (m), 1118 (m), 1053 (m), 958 (m), 713 (s), 631 (m), 565 (s), 529 (s), 404 (s); MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 220 (68) $[\text{M}]^+$, 188 (74), 174 (15), 161 (77), 160 (100) $[\text{C}_9\text{H}_6\text{NO}_2]^+$, 133 (23), 132 (23), 105 (16), 104 (31); HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}]^+$: 220.0484, gefunden: 220.0471; Elementaranalytik: berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_4$ (Mol. Wt. = 220.18): 54.55% C, 3.66% H, 12.72% N, gefunden: 54.60% C, 3.85% H, 12.56% N.

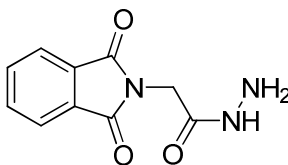
Methyl-(1,3-dioxisoindolin-2-yl)ethanoat (165) (Schl-25143)

$C_{11}H_9NO_4$
 Exact Mass: 219,0532
 Mol. Wt.: 219,1935

Das Produkt **165** wird nach AVV2 aus **163** (600 mg, 2.92 mmol) und $SOCl_2$ (256 μ L, 3.51 mmol) als beiger Feststoff (631 mg, 2.88 mmol, 99%) erhalten.

Smp.: 108 °C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 3.70 (s, 3H, O- CH_3), 4.45 (s, 2H, CH_2 -C(O)), 7.87-7.96 (m, 4H, H_{Ar}); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 39.3 (CH_2 -C(O)), 53.0 (O- CH_3), 124.0 (2x CH_{Ar}), 131.9 (2x C_{Ar}), 135.5 (2x CH_{Ar}), 167.6 (2x C(O)-N), 168.6 (C(O)-O); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2978 (w), 2944 (w), 1748 (m), 1709 (s), 1420 (m), 1372 (m), 1310 (m), 1219 (m), 1119 (m), 953 (m), 733 (m), 711 (s), 625 (m), 528 (m); MS (ESI): m/z (%) = 242 (19) $[M+Na]^+$, 220 (39) $[M+Na]^+$; HRMS (ESI): m/z berechnet für $C_{11}H_9NO_4Na$ $[M+Na]^+$: 242.0429, gefunden: 242.0391.

Die 1H und ^{13}C NMR-Spektren stimmen mit den literaturbekannten Daten überein.^[209]

(1,3-Dioxisoindolin-2-yl)ethanohydrazid (166) (Schl-25376)

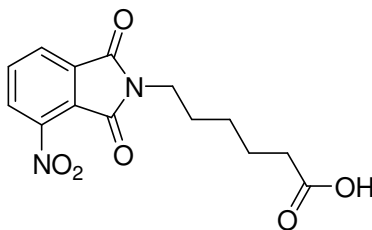
$C_{10}H_9N_3O_3$
 Exact Mass: 219,0644
 Mol. Wt.: 219,1968

Das Produkt **166** wird nach AVV8.4 aus **163** (500 mg, 2.44 mmol), Oxalylchlorid (319 μ L, 3.66 mmol) und Hydrazinhydrat-Lösung (80%, 305 μ L, 4.87 mmol) als weißer Feststoff (238 mg, 1.09 mmol, 44%) erhalten.

Smp.: 280 °C; 1H NMR (400 MHz, TFA- d_1) δ = 4.97 (s, 2H, CH_2 -C(O)), 8.08-8.20 (m, 4H, H_{Ar}); ^{13}C NMR (100 MHz, TFA- d_1) δ = 41.2 (CH_2 -C(O)), 126.9 (2x CH_{Ar}), 133.2 (2x C_{Ar}), 138.2 (2x CH_{Ar}), 169.8 (C(O)-NH), 172.9 (2x C(O)-N); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3220 (w), 1720 (s), 1630 (s), 1417 (s), 1390 (m), 948 (m), 735 (m), 716 (m), 640 (m), 543 (m),

531 (m), 402 (m); MS (ESI): m/z (%) = 461 (11) $[2M+Na]^+$, 429 (39) $[2M-2NH_2+Na]^+$, 407 (38) $[2M-2NH_2+H]^+$, 242 (55) $[M+Na]^+$, 220 (40) $[M+H]^+$; HRMS (EI): m/z berechnet für $C_{10}H_9N_3O_3$ $[M]^+$: 219.0644, gefunden: 219.0656.

6-(4-Nitro-1,3-dioxoisindolin-2-yl)hexansäure (167) (Schl-25207)

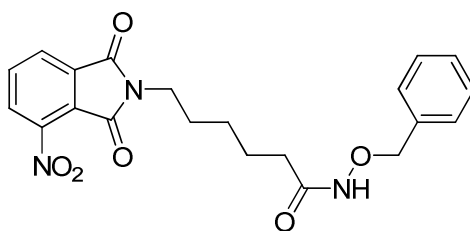


$C_{14}H_{14}N_2O_6$
Exact Mass: 306,0852
Mol. Wt.: 306,2708

Das Produkt **167** wird nach AVV1 aus 3-Nitrophthalsäureanhydrid (2.00 g, 10.4 mmol) und 6-Aminohexansäure (1.36 g, 10.4 mmol) als brauner Feststoff (3.10 g, 10.1 mmol, 97%) erhalten.

Smp.: 151 °C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 1.29 (tt, J = 7.2 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 1.51 (tt, J = 7.6 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 1.60 (tt, J = 7.4 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 2.18 (t, J = 7.3 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 3.56 (t, J = 7.0 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 8.04 (t, J = 7.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.15 (dd, J = 7.4, 0.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.26 (dd, J = 8.0, 0.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 11.96 (s, 1H, OH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 24.0 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 25.7 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 27.3 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 33.4 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 37.8 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 123.0 (C_{Ar}), 126.6 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 133.6 (C_{Ar}), 136.0 (CH_{Ar}), 144.2 (C_{Ar}), 163.3 ($C(O)-N$), 166.0 ($C(O)-N$), 174.3 ($C(O)-OH$); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2934 (w), 1693 (s), 1541 (m), 1395 (m), 1356 (m), 1313 (m), 1254 (m), 1055 (m), 865 (m), 721 (s), 572 (m); MS (ESI): m/z (%) = 635 (11) $[2 M+Na]^+$, 329 (100) $[M+Na]^+$; HRMS (ESI): m/z berechnet für $C_{14}H_{14}N_2O_6Na$ $[M+Na]^+$: 329.0750, gefunden: 329.0768.

Der Schmelzpunkt stimmt mit dem literaturbekannten Schmelzpunkt überein (Smp.: 148-150 °C).^[210]

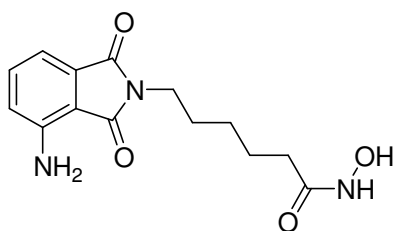
N-Benzoyloxy-6-(4-nitro-1,3-dioxoisindolin-2-yl)hexanamid (168)

$C_{21}H_{21}N_3O_6$
Exact Mass: 411,1430
Mol. Wt.: 411,4079

Das Produkt **168** wird nach AVV7.3 aus **167** (1.00 g, 3.27 mmol), Oxalylchlorid (427 μ L, 4.90 mmol), *O*-Benzylhydroxylamin (567 μ L, 4.90 mmol) und TEA (679 μ L, 4.90 mmol) synthetisiert, mittels Säulenchromatographie (EtOAc/2-Methylpentan = 2:1) gereinigt und als gelber Feststoff (885 mg, 2.15 mmol, 66%) erhalten.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 1.21-1.29 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 1.51 (tt, J = 7.4 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 1.58 (tt, J = 7.4 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 1.94 (t, J = 7.2 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 3.55 (t, J = 7.1 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 4.75 (s, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-Ar}$), 7.31-7.40 (m, 5H, H_{Ar}), 8.03 (t, J = 7.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.15 (dd, J = 7.4, 0.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.26 (dd, J = 8.0, 0.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 10.91 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 24.5 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 25.7 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 27.4 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 32.0 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 37.9 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 76.7 ($\text{O-CH}_2\text{-Ar}$), 123.0 (C_{Ar}), 126.7 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 128.3 (3x CH_{Ar}), 128.8 (2x CH_{Ar}), 133.6 (C_{Ar}), 136.1 (CH_{Ar}), 144.2 (C_{Ar}), 163.4 (C(O)-N), 166.0 (C(O)-N), 169.2 (C(O)-NH).

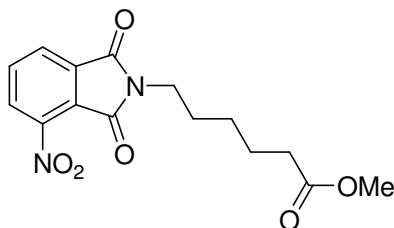
Da es sich bei **168** um eine Zwischenstufe handelt, wurden zur Charakterisierung lediglich ^1H und ^{13}C NMR-Spektren aufgenommen.

6-(4-Amino-1,3-dioxoisindolin-2-yl)-N-hydroxyhexanamid (169) (Schl-25243)

$C_{14}H_{17}N_3O_4$
 Exact Mass: 291,1219
 Mol. Wt.: 291,3025

Das Produkt **169** wird nach AVV7.4 aus **168** (860 mg, 2.09 mmol) als gelber Feststoff (506 mg, 1.74 mmol, 83%) erhalten.

Smp.: 138 °C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 1.18-1.26 (m, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 1.46-1.58 (m, 4H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 1.93 (t, J = 7.3 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 3.48 (t, J = 7.0 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 6.42 (s, 2H, NH_2), 6.96 (t, J = 6.9 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.41 (dd, J = 8.4, 7.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.62 (s, 1H, $NH-OH$), 10.29 (s, 1H, $NH-OH$); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 24.6 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 25.8 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 27.8 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 32.0 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 36.7 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 108.9 (C_{Ar}), 110.6 (CH_{Ar}), 121.3 (CH_{Ar}), 132.3 (C_{Ar}), 135.0 (CH_{Ar}), 146.3 (C_{Ar}), 168.0 ($C(O)-N$), 168.9 ($C(O)-N$), 169.4 ($C(O)-NH$); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3339 (w), 3243 (w), 2933 (w), 1686 (m), 1626 (s), 1482 (m), 1356 (m), 1183 (m), 1042 (m), 746 (s), 546 (m); MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 291 (10) $[M]^+$, 275 (11), 259 (20), 217 (7), 189 (4) 175 (100) $[C_{10}H_7NO]^+$, 163 (16), 145 (10) 119 (6), 91 (6); HRMS (EI): m/z berechnet für $C_{14}H_{17}N_3O_4$ $[M]^+$: 291.1219, gefunden: 291.1199; Elementaranalytik: berechnet für $C_{14}H_{17}N_3O_4$ (Mol. Wt. = 291.30): 57.72% C, 5.88% H, 14.42% N, gefunden: 57.58% C, 5.976% H, 14.20% N.

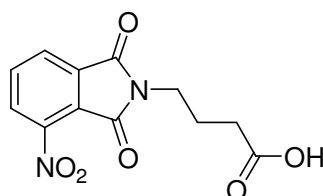
Methyl-6-(4-nitro-1,3-dioxoisindolin-2-yl)hexanoat (170) (Schl-25231)

$C_{15}H_{16}N_2O_6$
 Exact Mass: 320,1008
 Mol. Wt.: 320,2973

Das Produkt **170** wird nach AVV2 aus **167** (600 mg, 1.96 mmol) und SOCl_2 (171 μL , 2.35 mmol) synthetisiert, mittels Säulenchromatographie (MTBE/2-Methylpentan = 2:1) gereinigt und als gelber Feststoff (589 mg, 1.84 mmol, 94%) erhalten.

Smp.: 47 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 1.25-1.33 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 1.50-1.63 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 2.28 (t, J = 7.4 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 3.54-3.57 (m, 5H, O- CH_3 und $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 8.04 (dd, J = 8.0, 7.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.15 (dd, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.26 (dd, J = 8.0, 0.9 Hz, 1H, H_{Ar}); ^{13}C NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 23.9 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 25.5 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 27.2 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 33.0 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 37.7 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 51.1 (O- CH_3), 123.0 (C_{Ar}), 126.6 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 133.6 (C_{Ar}), 136.0 (CH_{Ar}), 144.2 (C_{Ar}), 163.3 (C(O)-N), 166.0 (C(O)-N), 173.2 (C(O)-NH); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3116 (w), 2931 (w), 1715 (s), 1541 (m), 1353 (m), 1171 (m), 1054 (m), 721 (s), 569 (m), 437 (m); MS (EI, 70 eV) m/z (%) = 320 (6) $[\text{M}]^+$, 303 (100) $[\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_6]^+$, 271 (41), 242 (44), 205 (96), 189 (34), 175 (38), 162 (34), 104 (83), 97 (34); HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}]^+$: 320.1008, gefunden: 320.1009.

4-(4-Nitro-1,3-dioxisoindolin-2-yl)butansäure (**77**) (Schl-25147)



$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_6$
Exact Mass: 278,0539
Mol. Wt.: 278,2176

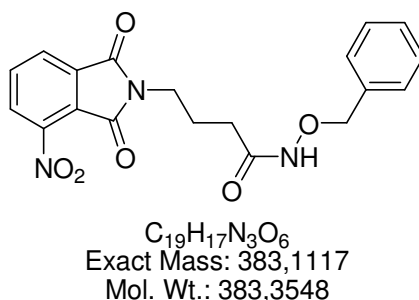
Das Produkt **77** wird nach AVV1 aus 3-Nitrophthalsäureanhydrid (1.00 g, 5.18 mmol) und 4-Aminobutansäure (534 mg, 5.18 mmol) als beiger Feststoff (1.34 g, 4.82 mmol, 93%) erhalten.

Smp.: 121 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 1.83 (tt, J = 7.1 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 2.29 (t, J = 7.3 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 3.62 (t, J = 6.8 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 8.04 (dd, J = 7.9, 7.4 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.15 (dd, J = 7.4, 0.9 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.26 (dd, J = 8.0, 0.9 Hz, 1H, H_{Ar}), 12.06 (s, 1H, OH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ = 23.0 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 30.9 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 37.4 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 123.1 (C_{Ar}), 126.6 (CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 133.7 (C_{Ar}), 135.9 (CH_{Ar}), 144.2 (C_{Ar}), 163.4

(C(O)-N), 166.0 (C(O)-N), 173.8 (C(O)-OH); IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3033 (w), 2878 (w), 1689 (s), 1537 (m), 1393 (m), 1355 (s), 1285 (m), 1205 (m), 1035 (m), 943 (m), 889 (m), 828 (m), 785 (m), 717 (s), 549 (m), 489 (m), 401 (m); MS (ESI): m/z (%) = 579 (14) [2 M+Na]⁺, 301 (97) [M+Na]⁺, 279 (100) [M+H]⁺; HRMS (ESI): m/z berechnet für C₁₂H₁₀NO₄Na [M+Na]⁺: 301.0437, gefunden: 301.0394.

Die ¹H und ¹³C NMR-Spektren stimmen mit den literaturbekannten Daten überein.^[211]

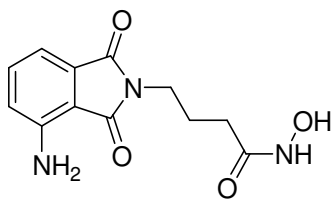
***N*-Benzyloxy-4-(4-nitro-1,3-dioxisoindolin-2-yl)butanamid (171)**



Das Produkt **171** wird nach AVV7.3 aus **77** (1.00 g, 3.59 mmol), Oxalylchlorid (470 μ L, 5.39 mmol), O-Benzylhydroxylamin (624 μ L, 5.39 mmol) und TEA (747 μ L, 5.39 mmol) synthetisiert, mittels Säulenchromatographie (EtOAc/2-Methylpentan = 2:1) gereinigt und als gelber Feststoff (801 mg, 2.09 mmol, 58%) erhalten.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 1.84 (tt, J = 7.3 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 2.04 (t, J = 7.5 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 3.59 (t, J = 6.9 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 4.73 (s, 2H, O-CH₂-Ar), 7.31-7.38 (m, 5H, H_{Ar}), 8.04 (dd, J = 8.0, 7.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.16 (dd, J = 7.4, 0.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.26 (dd, J = 8.1, 0.9 Hz, 1H, H_{Ar}), 10.92 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ = 23.4 (CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 29.5 (CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 37.6 (CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 76.7 (O-CH₂-Ar), 123.0 (C_{Ar}), 126.6 (CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 128.2 (4x CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 133.6 (C_{Ar}), 136.0 (CH_{Ar}), 144.2 (C_{Ar}), 163.3 (C(O)-N), 166.0 (C(O)-N), 168.6 (C(O)-NH).

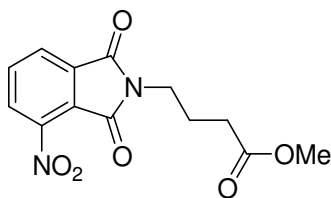
Da es sich bei **171** um eine Zwischenstufe handelt, wurden zur Charakterisierung lediglich ¹H und ¹³C NMR-Spektren aufgenommen.

4-(4-Amino-1,3-dioxoisindolin-2-yl)-N-hydroxybutanamid (75) (Schl-25161)

$C_{12}H_{13}N_3O_4$
 Exact Mass: 263,0906
 Mol. Wt.: 263,2493

Das Produkt **75** wird nach AVV7.4 aus **171** (780 mg, 2.03 mmol) als gelber Feststoff (454 mg, 1.72 mmol, 85%) erhalten.

Smp.: 96 °C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 1.77 (tt, J = 7.7, 7.1 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 1.97 (t, J = 7.1 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 3.50 (t, J = 7.0 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 6.42 (s, 2H, NH_2), 6.94-6.98 (m, 2H, H_{Ar}), 7.42 (dd, J = 8.4, 7.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.67 (s, 1H, $NH-OH$), 10.33 (s, 1H, $NH-OH$); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 24.4 ($CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 29.8 ($CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 36.6 ($CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 109.0 (C_{Ar}), 110.6 (CH_{Ar}), 121.3 (CH_{Ar}), 132.3 (C_{Ar}), 135.0 (CH_{Ar}), 146.4 (C_{Ar}), 168.0 ($C(O)-N$), 168.3 ($C(O)-N$), 169.4 ($C(O)-NH$); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3461 (w), 3283 (w), 2861 (w), 1658 (m), 1626 (s), 1376 (m), 1350 (m), 743 (m), 580 (m), 535 (m), 502 (m), 435 (m); MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 263 (8) $[M]^+$, 248 (60), 247 (18), 231 (29), 202 (21), 189 (100) $[C_{10}H_9N_2O_2]^+$, 188 (47), 176 (39), 175 (77), 162 (43); HRMS (EI): m/z berechnet für $C_{12}H_{13}N_3O_4$ $[M]^+$: 263.0906, gefunden: 263.0906; Elementaranalytik: berechnet für $C_{12}H_{13}N_3O_4$ (Mol. Wt. = 263.25): 54.75% C, 4.98% H, 15.96% N, gefunden: 54.39% C, 5.216% H, 15.85% N.

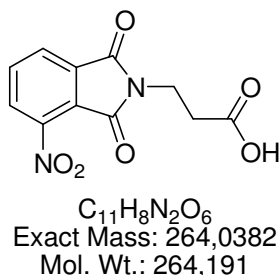
Methyl-4-(4-nitro-1,3-dioxoisindolin-2-yl)butanoat (172) (Schl-25156)

$C_{13}H_{12}N_2O_6$
 Exact Mass: 292,0695
 Mol. Wt.: 292,2442

Das Produkt **172** wird nach AVV2 aus **77** (600 mg, 2.16 mmol) und SOCl_2 (189 μL , 2.59 mmol) synthetisiert, mittels Säulenchromatographie (EtOAc/2-Methylpentan = 1:1) gereinigt und als gelber Feststoff (570 mg, 1.95 mmol, 90%) erhalten.

Smp.: 68 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 1.86 (tt, J = 7.0 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 2.39 (t, J = 7.4 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 3.54 (s, 3H, O-CH_3), 3.62 (t, J = 6.8 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 8.04 (dd, J = 8.0, 7.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.15 (dd, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.26 (dd, J = 8.0, 0.9 Hz, 1H, H_{Ar}); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ = 22.9 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 30.5 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 37.2 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 51.2 (O-CH_3), 123.1 (C_{Ar}), 126.6 (CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 133.6 (C_{Ar}), 135.9 (CH_{Ar}), 144.2 (C_{Ar}), 163.4 (C(O)-N), 166.0 (C(O)-N), 172.8 (C(O)-O); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3110 (w), 2979 (w), 1708 (s), 1547 (m), 1440 (m), 1391 (m), 1347 (m), 1207 (m), 1178 (m), 1088 (m), 1038 (m), 986 (m), 836 (m), 750 (m), 720 (s); MS (ESI): m/z (%) = 293 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 315.0593, gefunden: 315.0551.

3-(4-Nitro-1,3-dioxisoindolin-2-yl)propansäure (**173**) (Schl-25205)

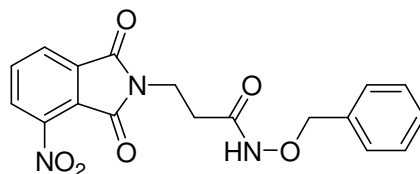


Das Produkt **173** wird nach AVV1 aus 3-Nitrophthalsäureanhydrid (2.00 g, 10.4 mmol) und β -Alanin (927 mg, 10.4 mmol) als gelber Feststoff (2.57 g, 9.73 mmol, 94%) erhalten.

Smp.: 90 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 2.61 (t, J = 7.6 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 3.80 (t, J = 7.2 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 8.05 (dd, J = 8.0, 7.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.17 (dd, J = 7.4, 0.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.27 (dd, J = 8.0, 0.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 12.37 (s, 1H, OH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ = 32.0 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 34.0 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 122.9 (C_{Ar}), 126.7 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 133.5 (C_{Ar}), 136.1 (CH_{Ar}), 144.2 (C_{Ar}), 163.0 (C(O)-N), 165.6 (C(O)-N), 171.9 (C(O)-OH); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2945 (w), 1720 (m), 1694 (m), 1544 (m), 1392 (m), 1355 (m), 860 (m), 722 (s), 485 (m); MS (ESI): m/z (%) = 319 (6) $[\text{M}+\text{Na}+\text{MeOH}]^+$, 287 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 287.0280, gefunden: 287.0311.

Das ^1H NMR-Spektrum sowie das IR-Spektrum stimmen mit den literaturbekannten Daten überein.^[212]

***N*-Benzyloxy-3-(4-nitro-1,3-dioxoisindolin-2-yl)propanamid (174)**



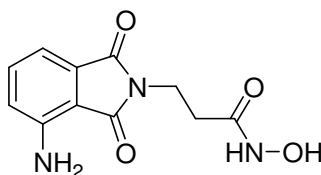
$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_6$
Exact Mass: 369,0961
Mol. Wt.: 369,3282

Das Produkt **174** wird nach AVV7.3 aus **173** (1.00 g, 3.79 mmol), Oxalylchlorid (495 μL , 5.68 mmol), *O*-Benzyloxyhydroxylamin (657 μL , 5.68 mmol) und TEA (787 μL , 5.68 mmol) synthetisiert, mittels Säulenchromatographie (EtOAc/2-Methylpentan = 2:1) gereinigt und als weißer Feststoff (593 mg, 1.61 mmol, 42%) erhalten.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 2.35 (t, J = 7.0 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 3.80 (t, J = 7.0 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 4.73 (s, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-Ar}$), 7.33 (s, 5H, H_{Ar}), 8.06 (t, J = 7.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.18 (d, J = 7.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 11.10 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 31.0 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 34.6 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 76.7 ($\text{O-CH}_2\text{-Ar}$), 122.9 (C_{Ar}), 126.7 (CH_{Ar}), 128.1 (2x CH_{Ar}), 128.2 (2x CH_{Ar}), 128.6 (2x CH_{Ar}), 133.5 (C_{Ar}), 135.9 (C_{Ar}), 136.2 (CH_{Ar}), 144.2 (C_{Ar}), 163.0 (C(O)-N), 165.6 (C(O)-N), 166.6 (C(O)-NH).

Da es sich bei **174** um eine Zwischenstufe handelt, wurden zur Charakterisierung lediglich ^1H und ^{13}C NMR-Spektren aufgenommen.

3-(4-Amino-1,3-dioxoisindolin-2-yl)-*N*-hydroxypropanamid (175) (Schl-25238)

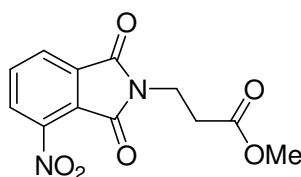


$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4$
Exact Mass: 249,075
Mol. Wt.: 249,2227

Das Produkt **175** wird nach AVV7.4 aus **174** (570 mg, 1.54 mmol) als gelber Feststoff (226 mg, 907 μ mol, 59%) erhalten.

Smp.: 125 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 2.31 (t, J = 7.6 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 3.70 (t, J = 7.2 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 6.41 (s, 2H, NH_2), 6.96 (t, J = 9.0, 7.4 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.42 (dd, J = 8.4, 7.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.73 (s, 1H, NH-OH), 10.47 s, 1H, NH-OH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 31.1 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 33.6 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 109.1 (C_{Ar}), 110.6 (CH_{Ar}), 121.2 (CH_{Ar}), 132.4 (C_{Ar}), 135.0 (CH_{Ar}), 146.3 (C_{Ar}), 166.4 (C(O)-N), 167.7 (C(O)-N), 169.0 (C(O)-NH); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3179 (w), 3025 (w), 2872 (w), 1691 (s), 1630 (s), 1368 (m), 993 (m), 746 (m), 588 (m), 536 (m); MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 249 (5) $[\text{M}]^+$, 233 (35), 215 (17), 188 (93), 175 (100) $[\text{C}_{10}\text{H}_7\text{NO}]^+$, 162 (15), 119 (10), 91 (28), 72 (35), 59 (82); HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}]^+$: 249.0750, gefunden: 249.0768; Elementaranalytik: berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4$ (Mol. Wt. = 249.22): 53.01% C, 4.45% H, 16.86% N, gefunden: 52.71% C, 4.217% H, 16.79% N.

Methyl-3-(4-nitro-1,3-dioxoisindolin-2-yl)propanoat (**176**) (Schl-25227)



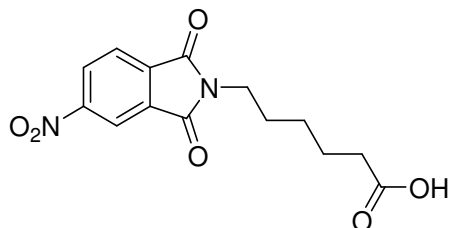
$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_6$
Exact Mass: 278,0539
Mol. Wt.: 278,2176

Das Produkt **176** wird nach AVV2 aus **173** (600 mg, 2.27 mmol) und SOCl_2 (199 μL , 2.73 mmol) synthetisiert, mittels Säulenchromatographie (MTBE/2-Methylpentan = 2:1) gereinigt und als gelber Feststoff (557 mg, 2.00 mmol, 88%) erhalten.

Smp.: 69 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 2.70 (t, J = 7.0 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 3.59 (s, 3H, O-CH_3), 3.83 (t, J = 7.2 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 8.06 (t, J = 7.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.17 (dd, J = 7.6, 0.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.28 (dd, J = 8.0, 0.8 Hz, 1H, H_{Ar}); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 31.8 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 33.8 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 51.5 (O-CH_3), 122.9 (C_{Ar}), 126.7 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 133.5 (C_{Ar}), 136.2 (CH_{Ar}), 144.2 (C_{Ar}), 163.0 (C(O)-N), 165.6 (C(O)-N), 170.9 (C(O)-NH); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2957 (w), 1713 (s), 1546 (m), 1351 (s), 1186 (m), 1008 (m), 723 (m), 553 (m), 429 (m); MS (EI, 70 eV) m/z (%) = 278 (12) $[\text{M}]^+$, 246 (48), 228 (34), 205 (100) $[\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_6]^+$, 177 (47), 176

(52), 148 (27), 104 (54), 103 (23), 75 (54); HRMS (EI): m/z berechnet für $C_{12}H_{10}N_2O_6$ $[M]^+$: 278.0539, gefunden: 278.0528.

6-(5-Nitro-1,3-dioxoisindolin-2-yl)hexansäure (177) (Schl-25206)

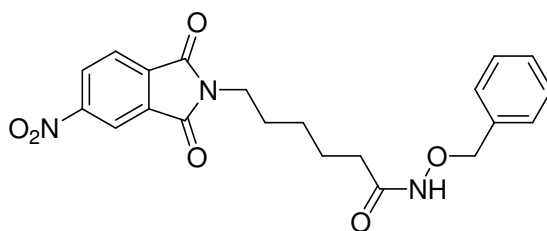


$C_{14}H_{14}N_2O_6$
Exact Mass: 306,0852
Mol. Wt.: 306,2708

Das Produkt **177** wird nach AVV1 aus 4-Nitrophthalsäureanhydrid (2.00 g, 10.4 mmol) und 6-Aminohexansäure (1.36 g, 10.4 mmol) als beiger Feststoff (2.90 g, 9.47 mmol, 91%) erhalten.

Smp.: 131 °C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 1.30 (tt, J = 7.2 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 1.52 (tt, J = 7.6 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 1.61 (tt, J = 7.4 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 2.18 (t, J = 7.3 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 3.60 (t, J = 7.0 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 8.11 (dd, J = 8.1, 0.5 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.47 (dd, J = 2.0, 0.5 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.61 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 11.94 (s, 1H, OH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 24.0 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 25.7 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 27.4 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 33.4 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 37.8 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 117.7 (CH_{Ar}), 124.4 (CH_{Ar}), 129.5 (CH_{Ar}), 133.0 (C_{Ar}), 136.3 (C_{Ar}), 151.3 (C_{Ar}), 166.0 ($C(O)-N$), 166.3 ($C(O)-N$), 174.3 ($C(O)-OH$); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2941 (w), 1700 (s), 1541 (m), 1346 (m), 1067 (m), 1043 (m), 938 (m), 865 (m), 719 (s), 605 (m); MS (ESI): m/z (%) = 361 (86) $[M+Na+MeOH]^+$, 329 (61) $[M+Na]^+$; HRMS (ESI): m/z berechnet für $C_{14}H_{14}N_2O_6Na$ $[M+Na]^+$: 329.0750, gefunden: 329.0777.

Der Schmelzpunkt und das IR-Spektrum stimmen mit den literaturbekannten Daten überein (Smp.: 136-138 °C).^[212,213]

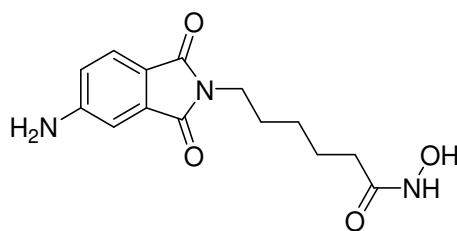
***N*-Benzyloxy-6-(5-nitro-1,3-dioxoisindolin-2-yl)hexanamid (178)**

$C_{21}H_{21}N_3O_6$
Exact Mass: 411,143
Mol. Wt.: 411,4079

Das Produkt **178** wird nach AVV7.3 aus **177** (1.00 g, 3.27 mmol), Oxalylchlorid (427 μ L, 4.90 mmol), *O*-Benzyloxyhydroxylamin (567 μ L, 4.90 mmol) und TEA (679 μ L, 4.90 mmol) synthetisiert, mittels Säulenchromatographie (EtOAc/2-Methylpentan = 2:1) gereinigt und als gelber Feststoff (702 mg, 1.71 mmol, 52%) erhalten.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 1.21-1.29 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 1.51 (tt, J = 7.4 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 1.60 (tt, J = 7.4 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 1.94 (t, J = 7.2 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 3.60 (t, J = 7.1 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 4.74 (s, 2H, O- $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 7.31-7.39 (m, 5H, H_{Ar}), 8.11 (dd, J = 8.1, 0.5 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.47 (dd, J = 2.0, 0.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.60 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 10.91 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 24.4 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 25.6 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 27.4 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 31.9 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 37.8 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 76.7 (O- $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 117.7 (CH_{Ar}), 124.4 (CH_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 128.2 (3x CH_{Ar}), 128.7 (2x CH_{Ar}), 129.5 (CH_{Ar}), 133.0 (C_{Ar}), 136.0 (C_{Ar}), 151.3 (C_{Ar}), 166.0 (C(O)-N), 166.3 (C(O)-N), 169.1 (C(O)-NH).

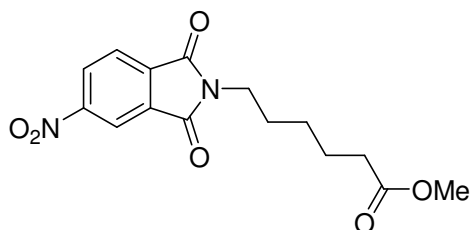
Da es sich bei **178** um eine Zwischenstufe handelt, wurden zur Charakterisierung lediglich ^1H und ^{13}C NMR-Spektren aufgenommen.

6-(5-Amino-1,3-dioxisoindolin-2-yl)-N-hydroxyhexanamid (179) (Schl-25239)

$C_{14}H_{17}N_3O_4$
 Exact Mass: 291,1219
 Mol. Wt.: 291,3025

Das Produkt **179** wird nach AVV7.4 aus **178** (680 mg, 1.65 mmol) als gelber Feststoff (347 mg, 1.19 mmol, 72%) erhalten.

Smp.: 150 °C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 1.17-1.24 (m, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 1.45-1.56 (m, 4H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 1.92 (t, J = 7.3 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 3.45 (t, J = 7.0 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 6.42 (s, 2H, NH_2), 6.78 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.91 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.55 (s, 1H, $NH-OH$), 10.29 (s, 1H, $NH-OH$); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 24.6 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 25.8 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 27.9 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 32.0 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 36.8 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 106.9 (CH_{Ar}), 116.5 (CH_{Ar}), 116.6 (C_{Ar}), 124.7 (CH_{Ar}), 134.4 (C_{Ar}), 154.9 (C_{Ar}), 167.9 ($C(O)-N$), 168.2 ($C(O)-N$), 168.9 ($C(O)-NH$); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3468 (w), 3375 (w), 3210 (8w), 2923 (w), 1666 (s), 1613 (s), 1403 (m), 1067 (m), 975 (m), 750 (m), 554 (m); MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 291 (3) $[M]^+$, 284 (10), 256 (45), 213 (11), 185 (15), 175 (100) $[C_{10}H_7NO]^+$, 162 (21), 129 (31), 119 (14), 115 (11); HRMS (EI): m/z berechnet für $C_{14}H_{17}N_3O_4$ $[M]^+$: 291.1219, gefunden: 291.1231; Elementaranalytik: berechnet für $C_{14}H_{17}N_3O_4$ (Mol. Wt. = 291.30): 57.72% C, 5.88% H, 14.42% N, gefunden: 56.92% C, 6.041% H, 14.11% N.

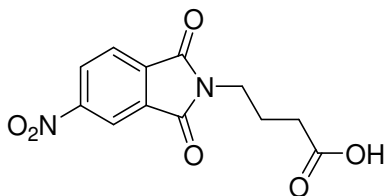
Methyl-6-(5-nitro-1,3-dioxisoindolin-2-yl)hexanoat (180) (Schl-25230)

$C_{15}H_{16}N_2O_6$
 Exact Mass: 320,1008
 Mol. Wt.: 320,2973

Das Produkt **180** wird nach AVV2 aus **177** (600 mg, 1.96 mmol) und SOCl_2 (171 μL , 2.35 mmol) synthetisiert, mittels Säulenchromatographie (MTBE/2-Methylpentan = 2:1) gereinigt und als weißer Feststoff (572 mg, 1.79 mmol, 91%) erhalten.

Smp.: 72 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 1.30 (tt, J = 7.3 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 1.55 (tt, J = 7.7 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 1.61 (tt, J = 7.6 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 2.28 (t, J = 7.4 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 3.56 (s, 3H, O-CH_3), 3.60 (t, J = 7.0 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 8.11 (dd, J = 8.1, 0.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.48 (dd, J = 2.1, 0.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.62 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H, H_{Ar}); ^{13}C NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 23.9 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 25.6 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 27.3 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 33.0 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 37.7 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 51.1 (O-CH_3), 117.7 (CH_{Ar}), 124.4 (CH_{Ar}), 129.5 (CH_{Ar}), 133.0 (C_{Ar}), 136.3 (C_{Ar}), 151.3 (C_{Ar}), 166.0 (C(O)-N), 166.3 (C(O)-N), 173.1 (C(O)-O); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2953 (w), 1699 (s), 1537 (m), 1396 (m), 1346 (m), 1242 (m), 1168 (m), 1072 (m), 1041 (m), 719 (s); MS (EI, 70 eV) m/z (%) = 320 (34) $[\text{M}]^+$, 289 (28), 288 (28), 247 (39), 244 (34), 206 (21), 205 (100) $[\text{C}_9\text{H}_5\text{N}_2\text{O}_4]^+$, 159 (43), 74 (35), 68 (21); HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}]^+$: 320.1008, gefunden: 320.0997.

4-(5-Nitro-1,3-dioxoisindolin-2-yl)butansäure (**76**) (Schl-25157)



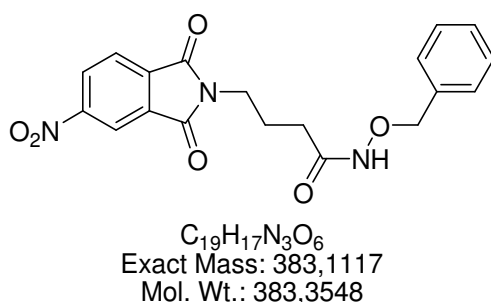
$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_6$
Exact Mass: 278,0539
Mol. Wt.: 278,2176

Das Produkt **76** wird nach AVV1 aus 4-Nitrophthalsäureanhydrid (1.50 g, 7.77 mmol) und 4-Aminobutansäure (801 mg, 7.77 mmol) als oranger Feststoff (1.97 g, 7.08 mmol, 91%) erhalten.

Smp.: 148 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 1.85 (tt, J = 7.0 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 2.30 (t, J = 7.3 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 3.66 (t, J = 6.9 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 8.11 (dd, J = 8.1, 0.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.47 (dd, J = 2.1, 0.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.61 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 12.05 (s, 1H, OH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ = 23.1 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 30.9 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 37.5 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 117.7 (CH_{Ar}), 124.4 (CH_{Ar}), 129.5 (CH_{Ar}), 133.2 (C_{Ar}), 136.5 (C_{Ar}), 151.3 (C_{Ar}), 166.2

(C(O)-N), 166.4 (C(O)-N), 173.9 (C(O)-OH); IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3055 (w), 1700 (s), 1542 (m), 1397 (m), 1347 (m), 1124 (m), 1029 (m), 865 (m), 721 (s), 606 (m); MS (ESI): m/z (%) = 301 (100) [M+Na]⁺, 279 (5) [M+H]⁺; HRMS (ESI): m/z berechnet für C₁₂H₁₀N₂O₆Na [M+Na]⁺: 301.0437, gefunden: 301.0476.

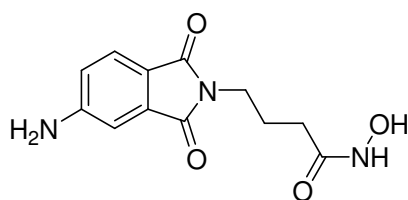
***N*-Benzyloxy-4-(5-nitro-1,3-dioxoisindolin-2-yl)butanamid (181)**



Das Produkt **181** wird nach AVV7.3 aus **76** (800 mg, 2.88 mmol), Oxalylchlorid (376 μ L, 4.31 mmol), *O*-Benzylhydroxylamin (499 μ L, 4.31 mmol) und TEA (598 μ L, 4.31 mmol) synthetisiert, mittels Säulenchromatographie (EtOAc/2-Methylpentan = 2:1) gereinigt und als weißer Feststoff (603 mg, 1.57 mmol, 55%) erhalten.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 1.86 (tt, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 2.04 (t, J = 7.4 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 3.63 (t, J = 7.0 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 4.73 (s, 2H, O-CH₂-Ar), 7.30-7.39 (m, 5H, H_{Ar}), 8.12 (dd, J = 8.1, 0.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.48 (dd, J = 2.1, 0.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.61 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 10.93 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ = 23.4 (CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 29.5 (CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 37.6 (CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 76.8 (O-CH₂-Ar), 117.6 (CH_{Ar}), 124.4 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 128.2 (2x CH_{Ar}), 128.6 (2x CH_{Ar}), 129.4 (CH_{Ar}), 133.1 (C_{Ar}), 136.0 (C_{Ar}), 136.4 (C_{Ar}), 151.3 (C_{Ar}), 166.0 (C(O)-N), 166.3 (C(O)-N), 168.6 (C(O)-NH).

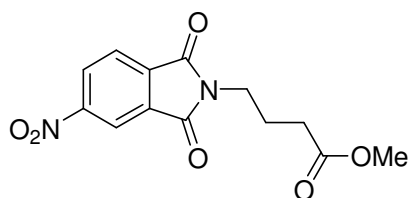
Da es sich bei **181** um eine Zwischenstufe handelt, wurden zur Charakterisierung lediglich ¹H und ¹³C NMR-Spektren aufgenommen.

4-(5-Amino-1,3-dioxoisindolin-2-yl)-N-hydroxybutanamid (74) (Schl-25178)

$C_{12}H_{13}N_3O_4$
 Exact Mass: 263,0906
 Mol. Wt.: 263,2493

Das Produkt **74** wird nach AVV7.4 aus **181** (585 mg, 1.53 mmol) als gelber Feststoff (399 mg, 1.52 mmol, 99%) erhalten.

Smp.: 119 °C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 1.75 (tt, J = 7.1 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 1.95 (t, J = 7.2 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 3.48 (t, J = 7.0 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 6.42 (s, 2H, Ar- NH_2), 6.78 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.91 (d, J = 1.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.47 (d, J = 8.2, 1H, H_{Ar}), 8.67 (s, 1H, NH-OH), 10.32 (s, 1H, NH-OH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 24.4 ($CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 29.8 ($CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 36.7 ($CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 106.9 (CH_{Ar}), 116.5 (CH_{Ar}), 116.6 (C_{Ar}), 124.7 (CH_{Ar}), 134.4 (C_{Ar}), 154.9 (C_{Ar}), 167.9 ($C(O)-N$), 168.2 ($C(O)-N$), 168.3 ($C(O)-NH$); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3432 (m), 3338 (m), 3260 (m), 3064 (w), 2955 (w), 2857 (w), 1681 (m), 1498 (m), 1401 (s), 1366 (m), 549 (m), 538 (s), 490 (m), 416 (m); MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 263 (1) $[M]^+$, 248 (68), 202 (34), 201 (80), 200 (43), 189 (88), 188 (55), 175 (100) $[C_9H_7N_2O_2]^+$, 162 (33), 145 (39); HRMS (EI): m/z berechnet für $C_{12}H_{13}N_3O_4$ $[M]^+$: 263.0906, gefunden: 263.0909; Elementaranalytik: berechnet für $C_{12}H_{13}N_3O_4$ (Mol. Wt. = 263.25): 54.75% C, 4.98% H, 15.96% N, gefunden: 54.92% C, 4.87% H, 15.62% N.

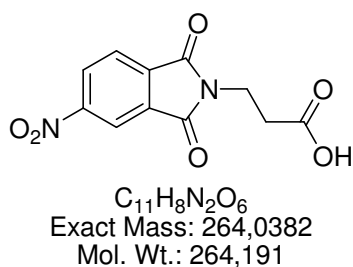
Methyl-4-(5-nitro-1,3-dioxoisindolin-2-yl)butanoat (182) (Schl-25172)

$C_{13}H_{12}N_2O_6$
 Exact Mass: 292,0695
 Mol. Wt.: 292,2442

Das Produkt **182** wird nach AVV2 aus **76** (700 mg, 2.52 mmol) und SOCl_2 (220 μL , 3.02 mmol) synthetisiert, mittels Säulenchromatographie (EtOAc/2-Methylpentan = 1:1) gereinigt und als gelber Feststoff (697 mg, 2.38 mmol, 95%) erhalten.

Smp.: 102 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 1.88 (tt, J = 7.0 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 2.40 (t, J = 7.3 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 3.54 (s, 3H, O-CH_3), 3.66 (t, J = 6.8 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 8.11 (dd, J = 8.1, 0.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.48 (dd, J = 2.0, 0.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.62 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H, H_{Ar}); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ = 23.0 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 30.5 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 37.3 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 51.2 (O-CH_3), 117.6 (CH_{Ar}), 124.3 (CH_{Ar}), 129.4 (CH_{Ar}), 133.1 (C_{Ar}), 136.4 (C_{Ar}), 151.3 (C_{Ar}), 166.1 (C(O)-N), 166.3 (C(O)-N), 172.7 (C(O)-O); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3117 (w), 3056 (w), 2954 (w), 1726 (m), 1699 (s), 1540 (m), 1397 (m), 1346 (s), 1290 (m), 1196 (m), 1175 (m), 1121 (m), 1033 (m), 720 (s); MS (ESI): m/z (%) = 310 (100) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 293 (25) $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 315.0593, gefunden: 315.0598.

3-(5-Nitro-1,3-dioxoisindolin-2-yl)propansäure (**183**) (Schl-25208)

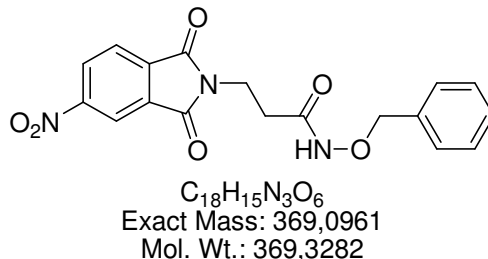


Das Produkt **183** wird nach AVV1 aus 4-Nitrophthalsäureanhydrid (2.00 g, 10.4 mmol) und β -Alanin (927 mg, 10.4 mmol) als gelber Feststoff (2.25 g, 9.26 mmol, 89%) erhalten.

Smp.: 168 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 2.64 (t, J = 7.3 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 3.84 (t, J = 7.6 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 8.12 (dd, J = 8.1, 0.5 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.49 (dd, J = 2.1, 0.5 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.62 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 12.39 (s, 1H, OH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ = 32.1 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 34.1 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 117.8 (CH_{Ar}), 124.5 (CH_{Ar}), 129.6 (CH_{Ar}), 133.1 (C_{Ar}), 136.3 (C_{Ar}), 151.4 (C_{Ar}), 165.8 (C(O)-N), 166.0 (C(O)-N), 172.0 (C(O)-OH); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3110 (w), 1696 (s), 1538 (m), 1345 (m), 718 (s), 416 (m); MS (ESI): m/z (%) = 319 (36) $[\text{M}+\text{Na}+\text{MeOH}]^+$, 599

(13) $[2 \text{ M} + \text{K} + \text{MeOH}]^+$; HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_7\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na} + \text{MeOH}]^+$: 319.0542, gefunden: 319.0589.

***N*-Benzyloxy-3-(5-nitro-1,3-dioxisoindolin-2-yl)propanamid (184)**

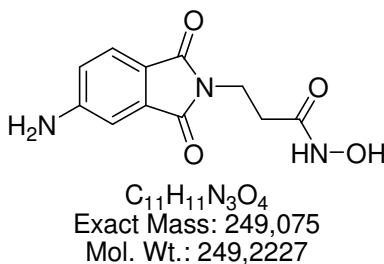


Das Produkt **184** wird nach AVV7.3 aus **183** (1.00 g, 3.79 mmol), Oxalylchlorid (495 μL , 5.68 mmol), *O*-Benzyloxyhydroxylamin (657 μL , 5.68 mmol) und TEA (787 μL , 5.68 mmol) synthetisiert, mittels Säulenchromatographie (EtOAc/2-Methylpentan = 2:1) gereinigt und als weißer Feststoff (727 mg, 1.97 mmol, 52%) erhalten.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 2.37 (t, J = 7.0 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 3.84 (t, J = 7.0 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 4.73 (s, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-Ar}$), 7.30-7.34 (m, 5H, H_{Ar}), 8.13 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.49 (d, J = 1.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.63 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 11.10 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ = 31.1 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 34.7 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 76.7 ($\text{O-CH}_2\text{-Ar}$), 117.8 (CH_{Ar}), 124.5 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 128.3 (2x CH_{Ar}), 128.7 (2x CH_{Ar}), 129.6 (CH_{Ar}), 133.0 (C_{Ar}), 136.0 (C_{Ar}), 136.3 (C_{Ar}), 151.4 (C_{Ar}), 165.7 (C(O)-N), 166.0 (C(O)-N), 166.7 (C(O)-NH).

Da es sich bei **184** um eine Zwischenstufe handelt, wurden zur Charakterisierung lediglich ^1H und ^{13}C NMR-Spektren aufgenommen.

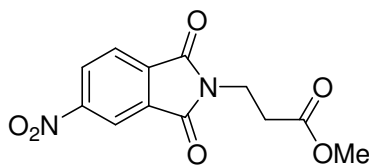
3-(5-Amino-1,3-dioxisoindolin-2-yl)-*N*-hydroxypropanamid (185) (Schl-25244)



Das Produkt **185** wird nach AVV7.4 aus **184** (710 mg, 1.92 mmol) als gelber Feststoff (125 mg, 502 μmol , 26%) erhalten.

Smp.: 185 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 2.29 (t, J = 7.7 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 3.68 (t, J = 7.2 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 6.42 (s, 2H, NH_2), 6.78 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.72 (s, 1H, NH-OH), 10.45 (s, 1H, NH-OH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 31.2 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 33.8 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 106.9 (CH_{Ar}), 116.5 (CH_{Ar}), 116.7 (C_{Ar}), 124.7 (CH_{Ar}), 134.5 (C_{Ar}), 154.8 (C_{Ar}), 166.3 (C(O)-N), 167.6 (C(O)-N), 167.9 (C(O)-NH); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3483 (w), 3384 (w), 2700 (w), 1667 (m), 1609 (s), 1411 (m), 992 (m), 748 (m), 541 (m); MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 249 (2) $[\text{M}]^+$, 228 (30), 213 (21), 185 (35), 175 (100) $[\text{C}_{10}\text{H}_7\text{NO}]^+$, 171 (20), 163 (34), 129 (73), 119 (17), 115 (28); Elementaranalytik: berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4$ (Mol. Wt. = 249.22): 53.01% C, 4.45% H, 16.86% N, gefunden: 53.14% C, 4.55% H, 16.72% N.

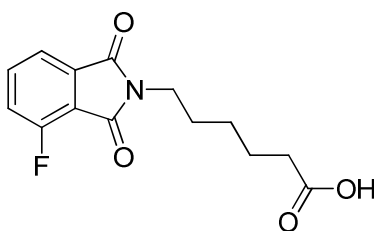
Methyl-3-(5-nitro-1,3-dioxoisindolin-2-yl)propanoat (**186**) (Schl-25234)



$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_6$
Exact Mass: 278,0539
Mol. Wt.: 278,2176

Das Produkt **186** wird nach AVV2 aus **183** (600 mg, 2.27 mmol) und SOCl_2 (199 μL , 2.73 mmol) synthetisiert, mittels Säulenchromatographie (MTBE/2-Methylpentan = 2:1) gereinigt und als gelber Feststoff (497 mg, 1.79 mmol, 79%) erhalten.

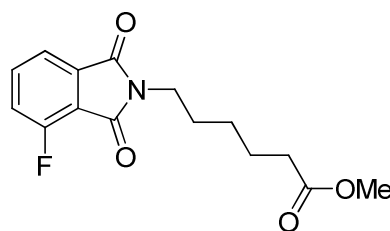
Smp.: 95 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 2.72 (t, J = 7.2 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 3.59 (s, 3H, O-CH_3), 3.87 (t, J = 7.1 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 8.13 (dd, J = 8.1, 0.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.49 (dd, J = 2.1, 0.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.62 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H, H_{Ar}); ^{13}C NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 31.8 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 33.9 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 51.5 (O-CH_3), 117.8 (CH_{Ar}), 124.5 (CH_{Ar}), 129.6 (CH_{Ar}), 133.0 (C_{Ar}), 136.2 (C_{Ar}), 151.4 (C_{Ar}), 165.6 (C(O)-N), 166.0 (C(O)-N), 170.9 (C(O)-O); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2952 (w), 1700 (s), 1542 (m), 1399 (m), 1348 (m), 1302 (m), 1180 (m), 1111 (m), 993 (m), 719 (s); MS (EI, 70 eV) m/z (%) = 278 (13) $[\text{M}]^+$, 247 (16), 246 (12), 219 (14), 218 (100) $[\text{C}_{10}\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_4]^+$, 205 (40), 159 (23), 103 (8), 75 (11), 59 (12); HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}]^+$: 278.0539, gefunden: 278.0534.

6-(4-Fluor-1,3-dioxisoindolin-2-yl)hexansäure (187) (Schl-25306)

$C_{14}H_{14}FNO_4$
Exact Mass: 279,0907
Mol. Wt.: 279,2637

Das Produkt **187** wird nach AVV1 aus 3-Fluorphthalsäureanhydrid (2.30 g, 13.8 mmol) und 6-Aminohexansäure (1.82 g, 13.8 mmol) als brauner Feststoff (3.37g, 12.1 mmol, 80%) erhalten.

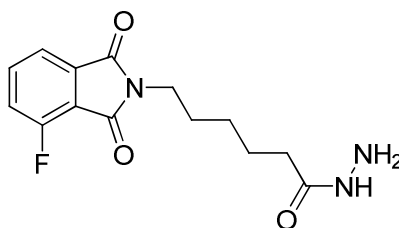
Smp.: 79 °C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 1.28 (tt, J = 7.3 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 1.51 (tt, J = 7.6 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 1.58 (tt, J = 7.6 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 2.19 (t, J = 7.3 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 3.53 (t, J = 6.9 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 7.62-7.67 (m, 1H, H_{Ar}), 7.70 (d, J = 7.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.85-7.90 (m, 1H, H_{Ar}), 11.95 (s, 1H, OH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 24.6 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 26.3 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 28.0 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 34.0 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 38.0 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 117.9 ($J(C,F)$ = -12.5 Hz, C_{Ar}), 120.1 ($J(C,F)$ = -2.9 Hz, CH_{Ar}), 123.0 ($J(C,F)$ = -19.3 Hz, CH_{Ar}), 134.5 (C_{Ar}), 137.9 ($J(C,F)$ = -7.7 Hz, CH_{Ar}), 157.1 ($J(C,F)$ = -262.0 Hz, C_{Ar}), 165.3 ($C(O)-N$), 167.4 ($J(C,F)$ = -1.9 Hz, $C(O)-N$), 174.9 ($C(O)-OH$); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2933 (w), 2873 (w), 1694 (s), 1395 (m), 1362 (m), 1253 (m), 1052 (m), 901 (m), 743 (s), 558 (m); MS (ESI): m/z (%) = 302 (53) $[M+Na]^+$, 280 (100) $[M+H]^+$; HRMS (EI, 70 eV): m/z berechnet für $C_{14}H_{14}FNO_4$ $[M]^+$: 279.0907, gefunden: 279.0886.

Methyl-6-(4-fluor-1,3-dioxoisindolin-2-yl)hexanoat (188) (Schl-25335)

$C_{15}H_{16}FNO_4$
 Exact Mass: 293,1063
 Mol. Wt.: 293,2902

Das Produkt **188** wird nach AVV2 aus **187** (800 mg, 2.86 mmol) und $SOCl_2$ (251 μ L, 3,44 mmol) synthetisiert, mittels Säulenchromatographie (MTBE/Cyclohexan = 2:1) gereinigt und als gelbes Öl (500 mg, 1.70 mmol, 60%) erhalten.

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 1.22-1.31 (m, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 1.50-1.61 (m, 4H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 2.28 (t, J = 7.3 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 3.53 (t, J = 7.1 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 3.56 (s, 3H, O- CH_3), 7.63-7.68 (m, 1H, H_{Ar}), 7.71 (d, J = 7.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.85-7.91 (m, 1H, H_{Ar}); ^{13}C NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 24.0 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 25.6 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 27.4 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 33.0 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 37.4 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 51.2 (O- CH_3), 117.4 ($J(C,F)$ = -12.5 Hz, C_{Ar}), 119.5 ($J(C,F)$ = -2.9 Hz, CH_{Ar}), 122.4 ($J(C,F)$ = -20.2 Hz, CH_{Ar}), 134.0 (C_{Ar}), 137.4 ($J(C,F)$ = -7.7 Hz, CH_{Ar}), 156.6 ($J(C,F)$ = -262.0 Hz, C_{Ar}), 164.8 ($C(O)-N$), 166.9 ($J(C,F)$ = -2.9 Hz, $C(O)-N$), 173.3 ($C(O)-OH$); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2947 (w), 2863 (w), 1708 (s), 1481 (m), 1396 (m), 1366 (m), 1250 (m), 1171 (m), 1050 (m), 822 (m), 746 (m); MS (ESI): m/z (%) = 294 (100) $[M+H]^+$; HRMS (EI, 70 eV): m/z berechnet für $C_{15}H_{16}FNO_4$ $[M]^+$: 293.1063, gefunden: 293.1066.

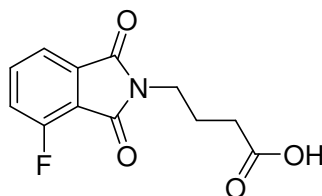
6-(4-Fluor-1,3-dioxoisindolin-2-yl)hexanohydrazid (189) (Schl-25397)

$C_{14}H_{16}FN_3O_3$
 Exact Mass: 293,1176
 Mol. Wt.: 293,2935

Das Produkt **189** wird nach AVV8.4 aus **187** (500 mg, 1.79 mmol), Oxalylchlorid (234 μ L, 2.69 mmol) und Hydrazinhydrat-Lösung (80%, 224 μ L, 3.25 mmol) als weißer Feststoff (198 mg, 675 μ mol, 38%) erhalten.

Smp.: 206 °C; ^1H NMR (400 MHz, TFA- d_1) δ = 1.64 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 1.94 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 2.64-2.67 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 3.95-3.98 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 7.59-7.63 (m, 1H, H_{Ar}), 7.88-7.91 (m, 1H, H_{Ar}), 7.94-8.01 (m, 1H, H_{Ar}); ^{13}C NMR (100 MHz, TFA- d_1) δ = 26.5 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 27.7 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 29.4 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 35.3 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 40.1 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 118.6 ($J(\text{C},\text{F}) = -12.5$ Hz, C_{Ar}), 122.3 (CH_{Ar}), 125.5 ($J(\text{C},\text{F}) = -20.2$ Hz, CH_{Ar}), 135.0 (C_{Ar}), 140.2 ($J(\text{C},\text{F}) = -7.7$ Hz, CH_{Ar}), 160.2 ($J(\text{C},\text{F}) = -266.8$ Hz, C_{Ar}), 170.6 (C(O)-N), 172.5 (C(O)-N), 178.2 (C(O)-NH); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3197 (w), 2939 (w), 1704 (s), 1592 (m), 1479 (m), 1397 (m), 1368 (m), 1250 (m), 1055 (m), 745 (m), 668 (m), 560 (m); MS (ESI): m/z (%) = 577 (70) $[\text{2M-2NH}_2+\text{Na}]^+$, 555 (100) $[\text{2M-2NH}_2+\text{H}]^+$, 294 (65) $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_3$ $[\text{M}]^+$: 293.1176, gefunden: 293.1133.

4-(4-Fluor-1,3-dioxoisindolin-2-yl)butansäure (**81**) (Schl-25166)



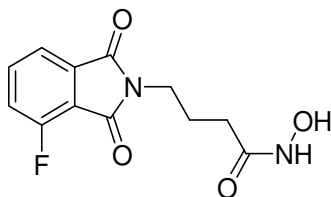
$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{FNO}_4$
Exact Mass: 251,0594
Mol. Wt.: 251,2105

Das Produkt **81** wird nach AVV1 aus 3-Fluorphthalsäureanhydrid (1.50 g, 9.03 mmol) und 4-Aminobutansäure (931 mg, 9.03 mmol) als beiger Feststoff (2.03 g, 8.09 mmol, 90%) erhalten.

Smp.: 111 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 1.82 (tt, $J = 6.9$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 2.28 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 3.59 (t, $J = 6.9$ Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 7.62-7.66 (m, 1H, H_{Ar}), 7.68-7.72 (m, 1H, H_{Ar}), 7.84-7.89 (m, 1H, H_{Ar}), 12.04 (s, 1H, OH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 23.1 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 30.9 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 37.0 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 117.5 ($J(\text{C},\text{F}) = -13.0$ Hz, C_{Ar}), 119.4 ($J(\text{C},\text{F}) = -3.4$ Hz, CH_{Ar}), 122.3 ($J(\text{C},\text{F}) = -19.8$ Hz, CH_{Ar}), 134.0 (C_{Ar}), 137.2 ($J(\text{C},\text{F}) =$

-7.7 Hz, CH_{Ar}), 156.5 ($J(\text{C},\text{F}) = -261.1$ Hz, C_{Ar}), 164.8 ($\text{C}(\text{O})\text{-N}$), 166.9 ($\text{C}(\text{O})\text{-N}$), 173.8 ($\text{C}(\text{O})\text{-OH}$); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3085 (w), 2952 (w), 1703 (s), 1608 (m), 1479 (m), 1397 (m), 1364 (m), 1327 (m), 1250 (m), 1230 (m), 1008 (m), 824 (m), 785 (m), 744 (s), 578 (m); MS (ESI): m/z (%) = 306 (32) $[\text{M}+\text{Na}+\text{MeOH}]^+$, 274 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{FNO}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 274.0492, gefunden: 274.0525.

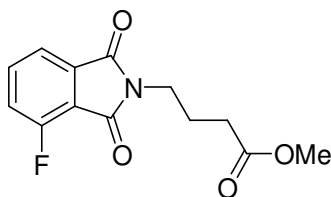
4-(4-Fluor-1,3-dioxoisindolin-2-yl)-*N*-hydroxybutanamid (**190**) (Schl-25189)



$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}_4$
Exact Mass: 266,0703
Mol. Wt.: 266,2251

Das Produkt **190** wird nach AVV7.1 aus **81** (1.00 g, 3.98 mmol), HOBt (538 mg, 3.98 mmol), TBSO-NH₂ (586 mg, 3.98 mmol), NEM (506 μL , 3.98 mmol) und EDC·HCl (839 mg, 4.38 mmol) als weißer Feststoff (220 mg, 826 μmol , 21%) erhalten.

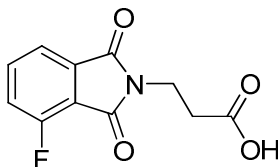
Smp.: 136 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 1.81 (tt, $J = 7.0$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C}(\text{O})$), 2.00 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C}(\text{O})$), 3.55 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C}(\text{O})$), 7.63-7.67 (m, 1H, H_{Ar}), 7.71 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.85-7.90 (m, 1H, H_{Ar}), 8.67 (s, 1H, NH-OH), 10.31 (s, 1H, NH-OH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 24.0 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C}(\text{O})$), 29.7 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C}(\text{O})$), 37.3 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C}(\text{O})$), 117.4 ($J(\text{C},\text{F}) = -12.5$ Hz, C_{Ar}), 119.5 ($J(\text{C},\text{F}) = -2.9$ Hz, CH_{Ar}), 122.3 ($J(\text{C},\text{F}) = -19.8$ Hz, CH_{Ar}), 134.0 (C_{Ar}), 137.3 ($J(\text{C},\text{F}) = -7.7$ Hz, CH_{Ar}), 156.5 ($J(\text{C},\text{F}) = -261.1$ Hz, C_{Ar}), 164.7 ($\text{C}(\text{O})\text{-N}$), 166.8 ($\text{C}(\text{O})\text{-N}$), 168.3 ($\text{C}(\text{O})\text{-NH}$); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3311 (w), 3216 (w), 3061 (w), 1708 (m), 1694 (s), 1626 (m), 1611 (m), 1403 (m), 1373 (m), 1256 (m), 1115 (m), 1065 (m), 1026 (m), 911 (m), 745 (s), 590 (m); MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 266 (5) $[\text{M}]^+$, 234 (100) $[\text{C}_{12}\text{H}_9\text{FNO}_3]^+$, 192 (68), 179 (31), 178 (87), 166 (21), 148 (38), 123 (20), 59 (43), 40 (47); HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}_4$ $[\text{M}]^+$: 266.0703, gefunden: 266.0676; Elementaranalytik: berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}_4$ (Mol. Wt. = 266.23): 54.14% C, 4.16% H, 10.52% N, gefunden: 54.01% C, 4.506% H, 10.68% N.

Methyl-4-(4-fluor-1,3-dioxoisindolin-2-yl)butanoat (191) (Schl-25190)

$C_{13}H_{12}FNO_4$
 Exact Mass: 265,075
 Mol. Wt.: 265,2371

Das Produkt **191** wird nach AVV2 aus **81** (700 mg, 2.79 mmol) und $SOCl_2$ (244 μ L, 3.34 mmol) synthetisiert, mittels Säulenchromatographie (EtOAc/2-Methylpentan = 1:1) gereinigt und als gelbes Öl (727 mg, 2.74 mmol, 98%) erhalten.

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 1.85 (tt, J = 7.0 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 2.37 (t, J = 7.2 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 3.54 (s, 3H, O- CH_3), 3.59 (t, J = 6.8 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 7.62-7.66 (m, 1H, H_{Ar}), 7.69-7.72 (m, 1H, H_{Ar}), 7.84-7.89 (m, 1H, H_{Ar}); ^{13}C NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 23.0 ($CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 30.5 ($CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 36.8 ($CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 51.1 (O- CH_3), 117.4 ($J(C,F)$ = -12.5 Hz, C_{Ar}), 119.4 ($J(C,F)$ = -2.9 Hz, CH_{Ar}), 122.3 ($J(C,F)$ = -19.8 Hz, CH_{Ar}), 134.0 (C_{Ar}), 137.2 ($J(C,F)$ = -7.7 Hz, CH_{Ar}), 156.5 ($J(C,F)$ = -261.5 Hz, C_{Ar}), 164.8 ($C(O)-N$), 166.9 ($C(O)-N$), 172.7 ($C(O)-O$); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2953 (w), 1707 (s), 1610 (w), 1395 (m), 1360 (m), 1251 (m), 1173 (m), 1033 (m), 822 (m), 745 (s), 580 (m); MS (ESI): m/z (%) = 320 (100) $[M+Na+MeOH]^+$, 288 (59) $[M+Na]^+$; HRMS (ESI): m/z berechnet für $C_{13}H_{12}FNO_4Na$ $[M+Na]^+$: 288.0648, gefunden: 288.0646.

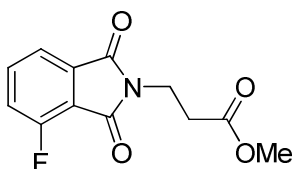
3-(4-Fluor-1,3-dioxoisindolin-2-yl)propansäure (192) (Schl-25305)

$C_{11}H_8FNO_4$
 Exact Mass: 237,0437
 Mol. Wt.: 237,1839

Das Produkt **192** wird nach AVV1 aus 3-Fluorphthalsäureanhydrid (2.50 g, 15.1 mmol) und β -Alanin (1.34 g, 15.1 mmol) als gelber Feststoff (3.08 g, 13.0 mmol, 86%) erhalten.

Smp.: 145 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 2.60 (t, J = 7.6 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 3.78 (t, J = 7.1 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 7.64-7.68 (m, 1H, H_{Ar}), 7.72 (d, J = 7.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.86-7.91 (m, 1H, H_{Ar}), 12.36 (s, 1H, OH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 32.7 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 34.2 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 118.0 ($J(\text{C},\text{F})$ = -12.5 Hz, C_{Ar}), 120.1 ($J(\text{C},\text{F})$ = -2.9 Hz, CH_{Ar}), 123.0 ($J(\text{C},\text{F})$ = -20.1 Hz, CH_{Ar}), 134.6 (C_{Ar}), 138.0 ($J(\text{C},\text{F})$ = -7.7 Hz, CH_{Ar}), 157.2 ($J(\text{C},\text{F})$ = -261.1 Hz, C_{Ar}), 165.0 (C(O)-N), 167.1 ($J(\text{C},\text{F})$ = -2.9 Hz, C(O)-N), 172.6 (C(O)-OH); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2937 (w), 2639 (w), 1698 (s), 1396 (m), 1372 (m), 1227 (m), 1117 (m), 1022 (m), 742 (m), 591 (m); MS (ESI): m/z (%) = 260 (43) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 238 (68) $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS (EI, 70 eV): m/z berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{FNO}_4$ $[\text{M}]^+$: 237.0437, gefunden: 237.0444.

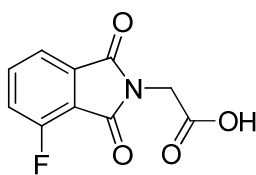
Methyl-3-(4-fluor-1,3-dioxoisindolin-2-yl)propanoat (**193**) (Schl-25324)



$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{FNO}_4$
Exact Mass: 251.0594
Mol. Wt.: 251.2105

Das Produkt **193** wird nach AVV2 aus **192** (800 mg, 3.37 mmol) und SOCl_2 (295 μL , 4.05 mmol) synthetisiert, mittels Säulenchromatographie (MTBE/Cyclohexan = 2:1) gereinigt und als gelber Feststoff (748 mg, 2.98 mmol, 88%) erhalten.

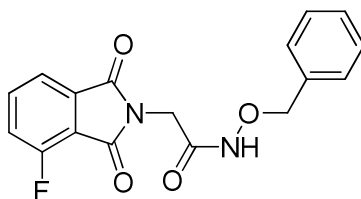
Smp.: 80 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 2.68 (t, J = 7.1 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 3.58 (s, 3H, O- CH_3), 3.80 (t, J = 7.1 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 7.64-7.69 (m, 1H, H_{Ar}), 7.71-7.73 (m, 1H, H_{Ar}), 7.86-7.91 (m, 1H, H_{Ar}); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 31.9 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 33.5 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 51.5 (O- CH_3), 117.4 ($J(\text{C},\text{F})$ = -12.5 Hz, C_{Ar}), 119.6 ($J(\text{C},\text{F})$ = -2.9 Hz, CH_{Ar}), 122.5 ($J(\text{C},\text{F})$ = -20.2 Hz, CH_{Ar}), 133.9 (C_{Ar}), 137.5 ($J(\text{C},\text{F})$ = -7.7 Hz, CH_{Ar}), 156.6 ($J(\text{C},\text{F})$ = -262.0 Hz, C_{Ar}), 164.4 (C(O)-N), 166.5 ($J(\text{C},\text{F})$ = -1.9 Hz, C(O)-N), 170.9 (C(O)-NH); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2960 (w), 2920 (w), 1703 (s), 1377 (m), 1346 (m), 1255 (m), 1205 (m), 1174 (m), 1117 (m), 748 (m); MS (ESI): m/z (%) = 274 (69) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 252 (79) $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS (EI, 70 eV): m/z berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{FNO}_4$ $[\text{M}]^+$: 251.0594, gefunden: 251.0576.

(4-Fluor-1,3-dioxisoindolin-2-yl)ethansäure (194) (Schl-25304)

$C_{10}H_6FNO_4$
 Exact Mass: 223,0281
 Mol. Wt.: 223,1573

Das Produkt **194** wird nach AVV1 aus 3-Fluorphthalsäureanhydrid (2.50 g, 15.1 mmol) und Glycin (1.13 g, 15.1 mmol) als weißer Feststoff (2.65 g, 11.9 mmol, 79%) erhalten.

Smp.: 154 °C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 4.30 (s, 2H, CH_2 -C(O)), 7.70-7.74 (m, 1H, H_{Ar}), 7.78-7.80 (m, 1H, H_{Ar}), 7.91-7.96 (m, 1H, H_{Ar}), 13.33 (s, 1H, OH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 39.5 (CH_2 -C(O)), 117.7 ($J(C,F)$ = -12.5 Hz, C_{Ar}), 120.5 ($J(C,F)$ = -2.9 Hz, CH_{Ar}), 123.5 ($J(C,F)$ = -19.2 Hz, CH_{Ar}), 134.2 (C_{Ar}), 138.5 ($J(C,F)$ = -8.7 Hz, CH_{Ar}), 157.3 ($J(C,F)$ = -262.2 Hz, C_{Ar}), 164.6 (C(O)-N), 166.7 ($J(C,F)$ = -2.9 Hz, C(O)-N), 169.2 (C(O)-OH); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2991 (w), 2883 (w), 2669 (w), 2574 (w), 1711 (s), 1481 (m), 1408 (m), 1252 (s), 956 (m), 901 (m), 824 (m), 746 (s), 614 (m); MS (ESI): m/z (%) = 246 (41) $[M+Na]^+$, 224 (37) $[M+H]^+$; HRMS (EI, 70 eV): m/z berechnet für $C_{10}H_6FNO_4$ $[M]^+$: 223.0281, gefunden: 223.0295.

N-Benzyloxy-(4-fluor-1,3-dioxisoindolin-2-yl)ethanamid (195)

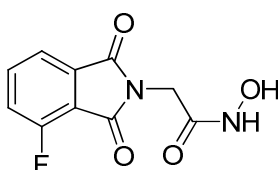
$C_{17}H_{13}FN_2O_4$
 Exact Mass: 328,0859
 Mol. Wt.: 328,2945

Das Produkt **195** wird nach AVV7.3 aus **194** (1.00 g, 4.48 mmol), Oxalylchlorid (586 μ L, 6.72 mmol), *O*-Benzyloxyhydroxylamin (778 μ L, 6.72 mmol) und TEA (932 μ L, 6.72 mmol) synthetisiert, mittels Säulenchromatographie (EtOAc/Cyclohexan = 2:1) gereinigt und als weißer Feststoff (666 mg, 2.03 mmol, 45%) erhalten.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 4.15 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-C(O)}$), 4.80 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 7.37-7.46 (m, 5H, H_{Ar}), 7.71 (t, J = 8.9 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.78 (d, J = 7.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.91-7.96 (m, 1H, H_{Ar}), 11.48 (s, 1H, NH).

Da es sich bei Produkt **195** um eine Zwischenstufe handelt, wurde zur Charakterisierung lediglich ein ^1H NMR-Spektrum aufgenommen.

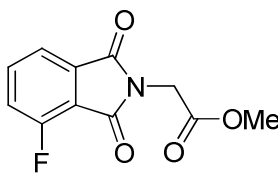
(4-Fluor-1,3-dioxoisindolin-2-yl)-*N*-hydroxyethanamid (196) (Schl-25346)



$\text{C}_{10}\text{H}_7\text{FN}_2\text{O}_4$
Exact Mass: 238,0390
Mol. Wt.: 238,1720

Das Produkt **196** wird nach AVV7.4 aus **195** (650 mg, 1,98 mmol) als weißer Feststoff (449 mg, 1,89 mmol, 95%) erhalten.

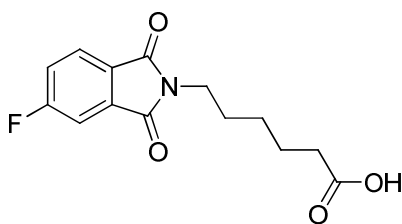
Smp.: 168 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 4.13 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-C(O)}$), 7.68-7.73 (m, 1H, H_{Ar}), 7.77-7.78 (m, 1H, H_{Ar}), 7.90-7.95 (m, 1H, H_{Ar}), 8.97 (s, 1H, NH-OH), 10.80 (s, 1H, NH-OH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 38.4 ($\text{CH}_2\text{-C(O)}$), 117.5 ($J(\text{C},\text{F})$ = -13.5 Hz, C_{Ar}), 119.8 (CH_{Ar}), 122.6 ($J(\text{C},\text{F})$ = -19.3 Hz, CH_{Ar}), 134.0 (C_{Ar}), 137.7 ($J(\text{C},\text{F})$ = -8.7 Hz, CH_{Ar}), 156.7 ($J(\text{C},\text{F})$ = -261.1 Hz, C_{Ar}), 162.9 (C(O)-NH), 164.3 (C(O)-N), 166.4 ($J(\text{C},\text{F})$ = -2.9 Hz, C(O)-N); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3337 (w), 3237 (w), 1710 (S), 1667 (s), 1421 (m), 1396 (s), 1022 (m), 944 (m), 739 (m), 608 (m), 561 (m), 532 (m); MS (ESI): m/z (%) = 499 (33) [$2\text{M}+\text{Na}$] $^+$, 261 (91) [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, 239 (100) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; HRMS (EI, 70 eV): m/z berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{FN}_2\text{O}_4$ [M] $^+$: 238.0390, gefunden: 238.0366; Elementaranalytik: berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{FN}_2\text{O}_4$ (Mol. Wt. = 238.17): 50.43% C, 2.96% H, 11.78% N, gefunden: 50.37% C, 3.340% H, 11.58% N.

Methyl-(4-fluor-1,3-dioxoisindolin-2-yl)ethanoat (197) (Schl-25323)

$C_{11}H_8FNO_4$
 Exact Mass: 237,0437
 Mol. Wt.: 237,1839

Das Produkt **197** wird nach AVV2 aus **194** (800 mg, 3.58 mmol) und $SOCl_2$ (314 μ L, 4.30 mmol) synthetisiert, mittels Säulenchromatographie (MTBE/Cyclohexan = 2:1) gereinigt und als weißer Feststoff (507 mg, 2.14 mmol, 60%) erhalten.

Smp.: 105 °C; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 3.70 (s, 3H, O- CH_3), 4.43 (s, 2H, CH_2 -C(O)), 7.71-7.75 (m, 1H, H_{Ar}), 7.79-7.81 (m, 1H, H_{Ar}), 7.92-7.97 (m, 1H, H_{Ar}); ^{13}C NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 39.4 (CH_2 -C(O)), 53.1 (O- CH_3), 117.6 ($J(C,F)$ = -12.5 Hz, C_{Ar}), 120.6 ($J(C,F)$ = -3.9 Hz, CH_{Ar}), 123.6 ($J(C,F)$ = -19.3 Hz, CH_{Ar}), 134.1 (C_{Ar}), 138.6 ($J(C,F)$ = -7.7 Hz, CH_{Ar}), 157.4 ($J(C,F)$ = -263.0 Hz, C_{Ar}), 164.4 (C(O)-N), 166.6 ($J(C,F)$ = -2.9 Hz, C(O)-N), 168.4 (C(O)-OH); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2959 (w), 2918 (w), 1750 (m), 1714 (s), 1411 (m), 1218 (m), 1115 (m), 951 (m), 751 (s), 612 (m); MS (ESI): m/z (%) = 238 (71) $[M+H]^+$; HRMS (EI, 70 eV): m/z berechnet für $C_{11}H_8FNO_4$ $[M]^+$: 237.0437, gefunden: 237.0428.

6-(5-Fluor-1,3-dioxoisindolin-2-yl)hexansäure (198) (Schl-25318)

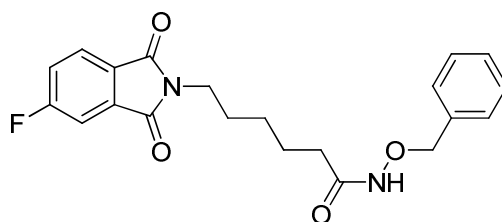
$C_{14}H_{14}FNO_4$
 Exact Mass: 279,0907
 Mol Wt.: 279,2637

Das Produkt **198** wird nach AVV1 aus 4-Fluorphthalsäureanhydrid (2.50 g, 15.1 mmol) und 6-Aminohexansäure (1.97 g, 15.1 mmol) als weißer Feststoff (4.05 g, 14.5 mmol, 96%) erhalten.

Smp.: 110 °C; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 1.27 (quin, J = 7.3 Hz, 2H, CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_2 -C(O)), 1.51 (quin, J = 7.6 Hz, 2H, CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_2 -C(O)), 1.58

(quin, $J = 7.3$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 2.18 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 3.55 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 7.62-7.67 (m, 1H, H_{Ar}), 7.74 (dd, $J = 7.6, 2.1$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.92 (dd, $J = 8.0, 4.6$ Hz, 1H, H_{Ar}), 11.94 (s, 1H, OH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 24.6$ ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 26.3 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 28.1 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 34.0 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 38.0 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 111.5 ($J(\text{C},\text{F}) = -25.1$ Hz, CH_{Ar}), 121.6 ($J(\text{C},\text{F}) = -24.1$ Hz, CH_{Ar}), 126.3 ($J(\text{C},\text{F}) = -9.6$ Hz, CH_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 135.2 ($J(\text{C},\text{F}) = -9.6$ Hz, C_{Ar}), 166.3 ($J(\text{C},\text{F}) = -251.4$ Hz, C_{Ar}), 167.2 ($J(\text{C},\text{F}) = -2.9$ Hz, C(O)-N), 167.5 (C(O)-N), 174.9 (C(O)-OH); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2938 (w), 2903 (w), 2693 (w), 1693 (s), 1402 (m), 1253 (m), 1225 (m), 1051 (m), 787 (m), 743 (m); MS (ESI): m/z (%) = 302 (71) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 280 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS (EI, 70 eV): m/z berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{FNO}_4$ $[\text{M}]^+$: 279.0907, gefunden: 279.0913.

***N*-Benzyloxy-6-(5-fluor-1,3-dioxoisindolin-2-yl)hexanamid (199)**



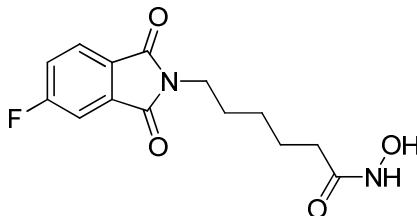
$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_4$
Exact Mass: 384,1485
Mol Wt.: 384,4008

Das Produkt **199** wird nach AVV7.3 aus **198** (1.00 g, 3.58 mmol), Oxalylchlorid (469 μL , 5.37 mmol), *O*-Benzylhydroxylamin (622 μL , 5.37 mmol) und TEA (745 μL , 5.37 mmol) synthetisiert, mittels Säulenchromatographie (EtOAc/Cyclohexan = 2:1) gereinigt und als weißer Feststoff (567 mg, 1.48 mmol, 41%) erhalten.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 1.23$ (quin, $J = 7.1$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 1.50 (quin, $J = 7.6$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 1.57 (quin, $J = 7.6$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 1.93 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 3.54 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 4.74 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 7.32-7.40 (m, 5H, H_{Ar}), 7.61-7.66 (m, 1H, H_{Ar}), 7.74 (dd, $J = 7.6, 2.3$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.92 (dd, $J = 8.2, 4.6$ Hz, 1H, H_{Ar}), 10.91 (s, 1H, NH).

Da es sich bei Produkt **199** um eine Zwischenstufe handelt, wurde zur Charakterisierung lediglich ein ^1H NMR-Spektrum aufgenommen.

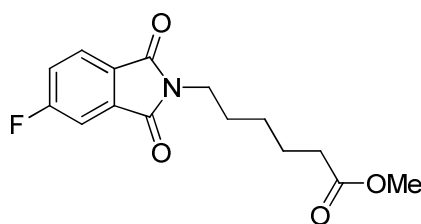
6-(5-Fluor-1,3-dioxoisindolin-2-yl)-N-hydroxyhexanamid (200) (Schl-25350)



$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_4$
Exact Mass: 294,1016
Mol. Wt.: 294,2783

Das Produkt **200** wird nach AVV7.4 aus **199** (540 mg, 1.40 mmol) als weißer Feststoff (362 mg, 1.23 mmol, 88%) erhalten.

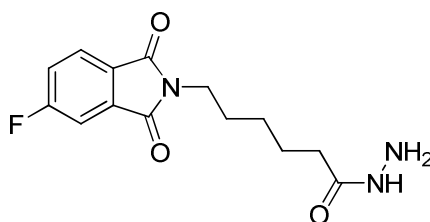
Smp.: 141 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 1.24 (quin, J = 6.9 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 1.50 (quin, J = 7.6 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 1.57 (quin, J = 7.3 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 1.92 (t, J = 7.3 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 3.54 (t, J = 7.1 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 7.62-7.67 (m, 1H, H_{Ar}), 7.75 (dd, J = 7.6, 2.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.93 (dd, J = 8.2, 4.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.62 (s, 1H, NH-OH), 10.30 (s, 1H, NH-OH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 24.7 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 25.8 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 27.7 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 32.1 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 37.5 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 111.0 ($J(\text{C},\text{F})$ = -25.1 Hz, CH_{Ar}), 121.1 ($J(\text{C},\text{F})$ = -24.1 Hz, CH_{Ar}), 125.7 ($J(\text{C},\text{F})$ = -9.6 Hz, CH_{Ar}), 127.8 (C_{Ar}), 134.6 ($J(\text{C},\text{F})$ = -9.6 Hz, C_{Ar}), 166.7 ($J(\text{C},\text{F})$ = -253.4 Hz, C_{Ar}), 166.7 ($J(\text{C},\text{F})$ = -2.9 Hz, C(O)-N), 167.0 (C(O)-N), 169.0 (C(O)-NH); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3205 (w), 3078 (w), 2935 (w), 1696 (s), 1614 (s), 1437 (m), 1406 (m), 1335 (m), 1035 (m), 746 (m), 746 (s), 562 (m), 534 (m), 508 (m); MS (ESI): m/z (%) = 611 (23) $[2\text{M}+\text{Na}]^+$, 589 (22) $[2\text{M}+\text{H}]^+$, 317 (79) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 295 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS (EI, 70 eV): m/z berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_4$ $[\text{M}]^+$: 294.1016, gefunden: 294.1030; Elementaranalytik: berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_4$ (Mol. Wt. = 294.28): 57.14% C, 5.14% H, 9.52% N, gefunden: 57.05% C, 5.229% H, 9.48% N.

Methyl-6-(5-fluor-1,3-dioxoisindolin-2-yl)hexanoat (201) (Schl-25322)

$C_{15}H_{16}FNO_4$
 Exact Mass: 293,1063
 Mol Wt.: 293,2902

Das Produkt **201** wird nach AVV2 aus **198** (800 mg, 2.86 mmol) und $SOCl_2$ (251 μ L, 3.44 mmol) synthetisiert, mittels Säulenchromatographie (MTBE/Cyclohexan = 2:1) gereinigt und als weißer Feststoff (661 mg, 2.25 mmol, 79%) erhalten.

Smp.: 42 °C; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 1.27 (tt, J = 7.3 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 1.50-1.61 (m, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 2.28 (t, J = 7.6 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 3.54 (t, J = 7.1 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 3.56 (s, 3H, O- CH_3), 7.62-7.67 (m, 1H, H_{Ar}), 7.74-7.76 (m, 1H, H_{Ar}), 7.91-7.95 (m, 1H, H_{Ar}); ^{13}C NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 24.5 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 26.2 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 28.1 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 33.6 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 38.0 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 51.7 (O- CH_3), 111.5 ($J(C,F)$ = -25.1 Hz, CH_{Ar}), 121.6 ($J(C,F)$ = -24.1 Hz, CH_{Ar}), 126.3 ($J(C,F)$ = -9.6 Hz, CH_{Ar}), 128.4 ($J(C,F)$ = -1.9 Hz, C_{Ar}), 135.2 ($J(C,F)$ = -9.6 Hz, C_{Ar}), 166.3 ($J(C,F)$ = -252.4 Hz, C_{Ar}), 167.2 ($J(C,F)$ = -2.9 Hz, C(O)-N), 167.5 (C(O)-N), 173.8 (C(O)-OH); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2953 (w), 1714 (s), 1612 (m), 1441 (m), 1397 (m), 1368 (m), 1227 (m), 1112 (m), 1050 (m), 837 (m), 747 (m), 503 (m); MS (ESI): m/z (%) = 294 (100) $[M+H]^+$; HRMS (EI, 70 eV): m/z berechnet für $C_{15}H_{16}FNO_4$ $[M]^+$: 293.1063, gefunden: 293.1075.

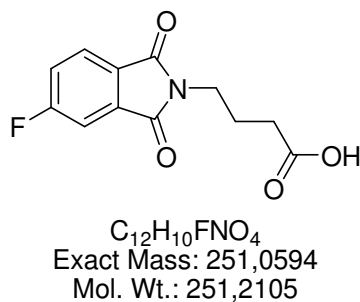
6-(5-Fluor-1,3-dioxoisindolin-2-yl)hexanohydrazid (202) (Schl-25390)

$C_{14}H_{16}FN_3O_3$
 Exact Mass: 293,1176
 Mol. Wt.: 293,2935

Das Produkt **202** wird nach AVV8.4 aus **198** (500 mg, 1.79 mmol), Oxalylchlorid (234 μ L, 2.69 mmol) und Hydrazinhydrat-Lösung (80%, 224 μ L, 3.58 mmol) als weißer Feststoff (321 mg, 1.09 mmol, 61%) erhalten.

Smp.: 218 °C; ^1H NMR (400 MHz, TFA- d_1) δ = 1.40 (tt, J = 6.9 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 1.69-1.76 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 2.41 (t, J = 7.8 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 3.73 (t, J = 6.9 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 7.36-7.40 (m, 1H, H_{Ar}), 7.50-7.52 (m, 1H, H_{Ar}), 7.84-7.87 (m, 1H, H_{Ar}); ^{13}C NMR (125 MHz, TFA- d_1) δ = 26.5 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 27.8 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 29.5 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 35.3 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 40.3 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 114.05 ($J(\text{C},\text{F})$ = -26.4 Hz, CH_{Ar}), 124.0 ($J(\text{C},\text{F})$ = -24.0 Hz, CH_{Ar}), 128.5 ($J(\text{C},\text{F})$ = -9.6 Hz, CH_{Ar}), 128.7 ($J(\text{C},\text{F})$ = -2.4 Hz, C_{Ar}), 136.0 ($J(\text{C},\text{F})$ = -9.6 Hz, C_{Ar}), 169.6 ($J(\text{C},\text{F})$ = -260.3 Hz, C_{Ar}), 172.4 (C(O)-N), 172.8 (C(O)-N), 178.1 (C(O)-NH); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3196 (w), 2932 (w), 1696 (s), 1589 (m), 1482 (m), 1405 (m), 1378 (m), 1263 (m), 1228 (m), 1051 (m), 789 (m), 744 (m); MS (ESI): m/z (%) = 577 (100) $[\text{2M-2NH}_2+\text{Na}]^+$, 555 (43) $[\text{2M-2NH}_2+\text{H}]^+$, 302 (72) $[\text{M-NH}_2+\text{Na}]^+$, 262 (60) $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_3$ $[\text{M}]^+$: 293.1176, gefunden: 293.1163.

4-(5-Fluor-1,3-dioxoisindolin-2-yl)butansäure (**80**) (Schl-25193)

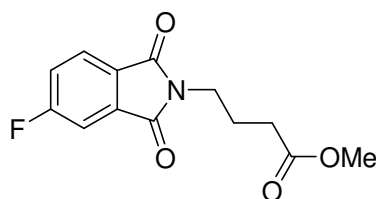


Das Produkt **80** wird nach AVV1 aus 4-Fluorphthalsäureanhydrid (2.00 g, 12.0 mmol) und 4-Aminobutansäure (1.24 g, 12.0 mmol) als weißer Feststoff (2.89 g, 11.5 mmol, 96%) erhalten.

Smp.: 119 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 1.81 (tt, J = 7.0 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 2.27 (t, J = 7.2 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 3.60 (t, J = 6.9 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 7.61-7.66 (m, 1H, H_{Ar}), 7.73 (dd, J = 7.6, 2.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.90-7.93 (m, 1H, H_{Ar}), 12.05 (s, 1H, OH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 23.2 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 30.9 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 37.1 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 110.8 ($J(\text{C},\text{F})$ = -

25.5 Hz, CH_{Ar}), 120.9 ($J(\text{C},\text{F}) = -23.6$ Hz, CH_{Ar}), 125.6 ($J(\text{C},\text{F}) = -9.6$ Hz, CH_{Ar}), 127.9 ($J(\text{C},\text{F}) = -2.4$ Hz, C_{Ar}), 134.7 ($J(\text{C},\text{F}) = -9.6$ Hz, C_{Ar}), 165.5 ($J(\text{C},\text{F}) = -224.0$ Hz, C_{Ar}), 166.6 ($\text{C}(\text{O})\text{-N}$), 167.0 ($\text{C}(\text{O})\text{-N}$), 173.8 ($\text{C}(\text{O})\text{-OH}$); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2916 (w), 2584 (w), 1695 (s), 1391 (m), 1311 (m), 1226 (m), 1018 (m), 845 (m), 742 (s), 636 (m), 487 (m); MS (ESI): m/z (%) = 252 (67) $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{FNO}_4$ $[\text{M}]^+$: 251.0551, gefunden: 251.0594.

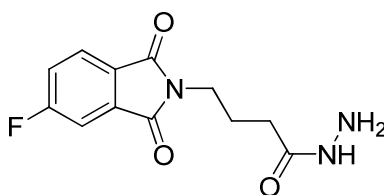
Methyl-4-(5-fluor-1,3-dioxoisindolin-2-yl)butanoat (**203**) (Schl-25197)



$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{FNO}_4$
Exact Mass: 265,075
Mol. Wt.: 265,2371

Das Produkt **203** wird nach AVV2 aus **80** (500 g, 1.99 mmol) und SOCl_2 (174 μL , 2.39 mmol) synthetisiert, mittels Säulenchromatographie (MTBE/2-Methylpentan = 2:1) gereinigt und als weißer Feststoff (502 mg, 1.98 mmol, 95%) erhalten.

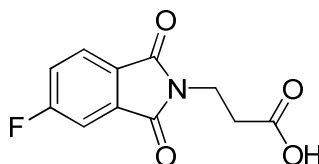
Smp.: 96 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 1.85 (tt, $J = 7.0$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C}(\text{O})$), 2.37 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C}(\text{O})$), 3.53 (s, 3H, O-CH_3), 3.60 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C}(\text{O})$), 7.61-7.66 (m, 1H, H_{Ar}), 7.74 (dd, $J = 7.4, 2.3$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.92 (dd, $J = 8.2, 4.7$ Hz, 1H, H_{Ar}); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ = 23.1 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C}(\text{O})$), 30.5 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C}(\text{O})$), 36.9 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C}(\text{O})$), 51.2 (O-CH_3), 110.8 ($J(\text{C},\text{F}) = -25.1$ Hz, CH_{Ar}), 121.0 ($J(\text{C},\text{F}) = -24.1$ Hz, CH_{Ar}), 125.6 ($J(\text{C},\text{F}) = -9.6$ Hz, CH_{Ar}), 127.8 ($J(\text{C},\text{F}) = -2.4$ Hz, C_{Ar}), 134.6 ($J(\text{C},\text{F}) = -9.6$ Hz, C_{Ar}), 165.5 ($J(\text{C},\text{F}) = -222.5$ Hz, C_{Ar}), 166.6 ($\text{C}(\text{O})\text{-N}$), 166.9 ($\text{C}(\text{O})\text{-N}$), 172.7 ($\text{C}(\text{O})\text{-O}$); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2954 (w), 1731 (m), 1699 (s), 1397 (m), 1173 (m), 744 (m), 417 (m); MS (EI, 70 eV) m/z (%) = 265 (8) $[\text{M}]^+$, 234 (11), 233 (16), 192 (38), 191 (12), 178 (34), 126 (9), 72 (56), 60 (12), 59 (100) $[\text{C}_3\text{H}_2\text{O}_2]^+$; HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{FNO}_4$ $[\text{M}]^+$: 265.0750, gefunden: 265.0768.

4-(5-Fluor-1,3-dioxoisindolin-2-yl)butanohydrazid (204) (Schl-25395)

$C_{12}H_{12}FN_3O_3$
 Exact Mass: 265,0863
 Mol. Wt.: 265,2404

Das Produkt **204** wird nach AVV8.4 aus **80** (500 mg, 1.99 mmol), Oxalylchlorid (260 μ L, 2.99 mmol) und Hydrazinhidrat-Lösung (80%, 249 μ L, 3.98 mmol) als weißer Feststoff (155 mg, 584 μ mol, 29%) erhalten.

Smp.: 238 °C; 1H NMR (400 MHz, TFA- d_1) δ = 2.09 (tt, J = 6.9 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 2.50 (t, J = 7.1 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 3.82 (t, J = 6.4 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 7.37-7.41 (m, 1H, H_{Ar}), 7.48-7.52 (m, 1H, H_{Ar}), 7.86 (dd, J = 8.2, 4.1 Hz, 1H, H_{Ar}); ^{13}C NMR (100 MHz, TFA- d_1) δ = 25.7 ($CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 32.6 ($CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 39.4 ($CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 114.1 ($J(C,F)$ = -26.0 Hz, CH_{Ar}), 124.1 ($J(C,F)$ = -24.1 Hz, CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 136.0 ($J(C,F)$ = -9.6 Hz, C_{Ar}), 169.7 ($J(C,F)$ = -260.1 Hz, C_{Ar}), 172.3 ($C(O)-N$), 172.8 ($C(O)-N$), 176.7 ($C(O)-NH$); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3211 (w), 1721 (m), 1700 (s), 1595 (s), 1479 (m), 1442 (m), 1398 (m), 1375 (m), 1227 (m), 1032 (m), 745 (m); MS (ESI): m/z (%) = 553 (17) $[2M+Na]^+$, 521 (100) $[2M-2NH_2+Na]^+$, 499 (72) $[2M-2NH_2+H]^+$, 266 (34) $[M+H]^+$; HRMS (EI): m/z berechnet für $C_{12}H_{12}FN_3O_3$ $[M]^+$: 265.0863, gefunden: 265.0869.

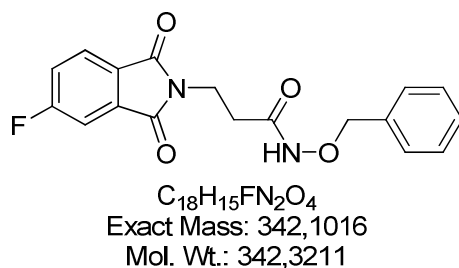
3-(5-Fluor-1,3-dioxoisindolin-2-yl)propansäure (205) (Schl-25317)

$C_{11}H_8FNO_4$
 Exact Mass: 237,0437
 Mol. Wt.: 237,1839

Das Produkt **205** wird nach AVV1 aus 4-Fluorphthalsäureanhydrid (2.50 g, 15.1 mmol) und β -Alanin (1.34 g, 15.1 mmol) als brauner Feststoff (2.91 g, 12.3 mmol, 81%) erhalten.

Smp.: 189 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 2.60 (t, J = 7.3 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 3.78 (t, J = 7.1 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 7.62-7.67 (m, 1H, H_{Ar}), 7.76 (dd, J = 7.6, 2.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.93 (dd, J = 8.2, 4.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 12.33 (s, 1H, OH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 32.8 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 34.3 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 111.5 ($J(\text{C},\text{F})$ = -26.0 Hz, CH_{Ar}), 121.7 ($J(\text{C},\text{F})$ = -24.1 Hz, CH_{Ar}), 126.3 ($J(\text{C},\text{F})$ = -9.6 Hz, CH_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 135.2 ($J(\text{C},\text{F})$ = -10.6 Hz, C_{Ar}), 166.3 ($J(\text{C},\text{F})$ = -253.4 Hz, C_{Ar}), 166.9 ($J(\text{C},\text{F})$ = -2.9 Hz, C(O)-N), 167.2 (C(O)-N), 172.6 (C(O)-OH); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3040 (w), 2943 (w), 1692 (s), 1397 (m), 1222 (m), 1113 (m); 805 (m), 746 (m), 485 (m), 396 (m); MS (ESI): m/z (%) = 260 (61) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 238 (69) $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS (EI, 70 eV): m/z berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{FNO}_4$ $[\text{M}]^+$: 237.0437, gefunden: 237.0427.

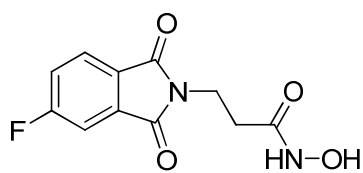
***N*-Benzyloxy-3-(5-fluor-1,3-dioxisoindolin-2-yl)propanamid (206)**



Das Produkt **206** wird nach AVV7.3 aus **205** (1.00 g, 4.22 mmol), Oxalylchlorid (552 μL , 6.32 mmol), *O*-Benzyloxyhydroxylamin (732 μL , 6.32 mmol) und TEA (877 μL , 6.32 mmol) synthetisiert, mittels Säulenchromatographie (EtOAc/Cyclohexan = 2:1) gereinigt und als weißer Feststoff (765 mg, 2.23 mmol, 53%) erhalten.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 2.33 (t, J = 6.9 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 3.79 (t, J = 6.9 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 4.72 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 7.33 (s, 5H, H_{Ar}), 7.63-7.68 (m, 1H, H_{Ar}), 7.77 (dd, J = 7.3, 2.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.94 (dd, J = 8.2, 4.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 11.09 (s, 1H, NH).

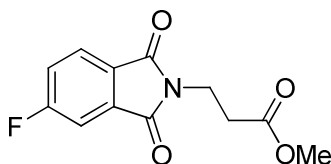
Da es sich bei Produkt **206** um eine Zwischenstufe handelt, wurde zur Charakterisierung lediglich ein ^1H NMR-Spektrum aufgenommen.

3-(5-Fluor-1,3-dioxisoindolin-2-yl)-N-hydroxypropanamid (207) (Schl-25349)

$C_{11}H_9FN_2O_4$
 Exact Mass: 252,0546
 Mol Wt.: 252,1986

Das Produkt **207** wird nach AVV7.4 aus **206** (740 mg, 2.16 mmol) als weißer Feststoff (490 mg, 1.94 mmol, 90%) erhalten.

Smp.: 162 °C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 2.34 (t, J = 7.6 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-C(O)$), 3.77 (t, J = 7.1 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-C(O)$), 7.63-7.68 (m, 1H, H_{Ar}), 7.76 (dd, J = 7.6, 2.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.93 (dd, J = 8.0, 4.4 Hz, 1H, H_{Ar}); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 30.9 ($CH_2-CH_2-C(O)$), 34.4 ($CH_2-CH_2-C(O)$), 111.0 ($J(C,F)$ = -26.0 Hz, CH_{Ar}), 121.1 ($J(C,F)$ = -24.1 Hz, CH_{Ar}), 125.8 ($J(C,F)$ = -9.6 Hz, CH_{Ar}), 127.9 (C_{Ar}), 134.7 ($J(C,F)$ = -9.6 Hz, C_{Ar}), 165.7 ($J(C,F)$ = -253.4 Hz, C_{Ar}), 166.3 ($C(O)-NH$), 166.3 ($C(O)-N$), 166.7 ($C(O)-N$); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3298 (w), 3068 (w), 2841 (w), 1691 (s), 1673 (s), 1636 (m), 1611 (m), 1400 (m), 1229 (m), 1005 (m), 746 (m), 545 (m), 533 (m), 480 (s); MS (ESI): m/z (%) = 527 (19) $[2M+Na]^+$, 275 (100) $[M+Na]^+$, 220 (80) $[M+H]^+$; HRMS (EI, 70 eV): m/z berechnet für $C_{11}H_9FN_2O_4$ $[M]^+$: 252.0546, gefunden: 252.0547; Elementaranalytik: berechnet für $C_{11}H_9FN_2O_4$ (Mol. Wt. = 252.20): 52.39% C, 3.60% H, 11.11% N, gefunden: 52.50% C, 3.925% H, 11.21% N.

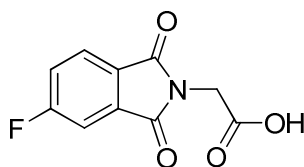
Methyl-3-(5-fluor-1,3-dioxisoindolin-2-yl)propanoat (208) (Schl-25321)

$C_{12}H_{10}FNO_4$
 Exact Mass: 251,0594
 Mol Wt.: 251,2105

Das Produkt **208** wird nach AVV2 aus **205** (800 mg, 3.37 mmol) und $SOCl_2$ (295 μ L, 4.05 mmol) synthetisiert, mittels Säulenchromatographie (MTBE/Cyclohexan = 2:1) gereinigt und als weißer Feststoff (690 mg, 2.75 mmol, 82%) erhalten.

Smp.: 89 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 2.68 (t, J = 7.1 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 3.58 (s, 3H, O-CH_3), 3.82 (t, J = 7.1 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 7.63-7.68 (m, 1H, H_{Ar}), 7.75-7.78 (m, 1H, H_{Ar}), 7.92-7.96 (m, 1H, H_{Ar}); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 32.6 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 34.3 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 52.1 (O-CH_3), 111.5 ($J(\text{C},\text{F})$ = -25.1 Hz, CH_{Ar}), 121.7 ($J(\text{C},\text{F})$ = -23.1 Hz, CH_{Ar}), 126.3 ($J(\text{C},\text{F})$ = -9.6 Hz, CH_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 135.1 ($J(\text{C},\text{F})$ = -9.6 Hz, C_{Ar}), 166.3 ($J(\text{C},\text{F})$ = -253.4 Hz, C_{Ar}), 166.8 ($J(\text{C},\text{F})$ = -1.9 Hz, C(O)-N), 167.1 (C(O)-N), 171.5 (C(O)-O); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3069 (w), 2954 (w), 2924 (w), 1707 (s), 1407 (m), 1381 (m), 1184 (m), 1116 (m), 808 (m), 751 (m), 481 (m); MS (ESI): m/z (%) = 274 (65) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 252 (63) $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS (EI, 70 eV): m/z berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{FNO}_4$ $[\text{M}]^+$: 251.0594, gefunden: 251.0569.

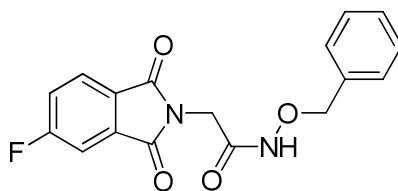
(5-Fluor-1,3-dioxoisindolin-2-yl)ethansäure (209) (Schl-25316)



$\text{C}_{10}\text{H}_6\text{FNO}_4$
Exact Mass: 223,0281
Mol. Wt.: 223,1573

Das Produkt **209** wird nach AVV1 aus 4-Fluorphthalsäureanhydrid (2.50 g, 15.1 mmol) und Glycin (1.13 g, 15.1 mmol) als weißer Feststoff (3.33 g, 14.3 mmol, 95%) erhalten.

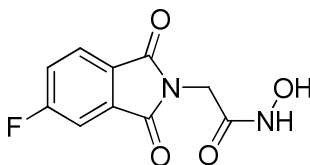
Smp.: 170 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 4.30 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-C(O)}$), 7.68-7.73 (m, 1H, H_{Ar}), 7.83 (dd, J = 7.6, 2.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.00 (dd, J = 8.2, 4.6 Hz, 1H, H_{Ar}); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 55.5 ($\text{CH}_2\text{-C(O)}$), 112.0 ($J(\text{C},\text{F})$ = -25.1 Hz, CH_{Ar}), 122.2 ($J(\text{C},\text{F})$ = -24.1 Hz, CH_{Ar}), 126.7 ($J(\text{C},\text{F})$ = -9.6 Hz, CH_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 134.9 ($J(\text{C},\text{F})$ = -9.6 Hz, C_{Ar}), 166.5 ($J(\text{C},\text{F})$ = -254.3 Hz, C_{Ar}), 166.6 ($J(\text{C},\text{F})$ = -2.9 Hz, C(O)-N), 166.8 (C(O)-N), 169.3 (C(O)-OH); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2994 (w), 2923 (w), 2669 (w), 2580 (w), 1715 (s), 1408 (m), 1388 (m), 1256 (m), 1227 (m), 754 (m), 621 (m); MS (ESI): m/z (%) = 246 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (EI, 70 eV): m/z berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{FNO}_4$ $[\text{M}]^+$: 223.0281, gefunden: 223.0288.

***N*-Benzyloxy-(5-fluor-1,3-dioxoisindolin-2-yl)ethanamid (210)**

$C_{17}H_{13}FN_2O_4$
 Exact Mass: 328,0859
 Mol. Wt.: 328,2945

Das Produkt **210** wird nach AVV7.3 aus **209** (1.00 g, 4.48 mmol), Oxalylchlorid (586 μ L, 6.72 mmol), *O*-Benzyloxyhydroxylamin (778 μ L, 6.72 mmol) und TEA (932 μ L, 6.72 mmol) synthetisiert, mittels Säulenchromatographie (EtOAc/Cyclohexan = 2:1) gereinigt und als weißer Feststoff (885 mg, 2.70 mmol, 60%) erhalten.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 4.16 (s, 2H, CH_2 -C(O)), 4.79 (s, 2H, O- CH_2 -Ar), 7.32-7.44 (m, 5H, H_{Ar}), 7.68-7.73 (m, 1H, H_{Ar}), 7.83 (dd, J = 7.6, 2.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.00 (dd, J = 8.2, 4.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 11.47 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 38.4 (CH_2 -C(O)), 77.0 (O- CH_2 -Ar), 111.2 (J (C,F) = -25.1 Hz, CH_{Ar}), 121.4 (J (C,F) = -24.1 Hz, CH_{Ar}), 126.0 (J (C,F) = -9.6 Hz, CH_{Ar}), 127.8 (C_{Ar}), 128.3 (3x CH_{Ar}), 128.9 (2x CH_{Ar}), 135.6 (C_{Ar}), 163.3 (C_{Ar}), 165.8 (J (C,F) = -253.4 Hz, C_{Ar}), 166.0 (C(O)-N), 166.1 (C(O)-N), 166.3 (C(O)-NH).

(5-Fluor-1,3-dioxoisindolin-2-yl)-*N*-hydroxyethanamid (211) (Schl-25327)

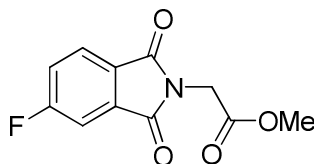
$C_{10}H_7FN_2O_4$
 Exact Mass: 238,0390
 Mol. Wt.: 238,1720

Das Produkt **211** wird nach AVV7.4 aus **210** (860 mg, 2.62 mmol) als weißer Feststoff (586 mg, 2.46 mmol, 94%) erhalten.

Smp.: 169 °C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 4.13 (s, 2H, CH_2 -C(O)), 7.68-7.72 (m, 1H, H_{Ar}), 7.83 (dd, J = 7.6, 2.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.97-8.01 (m, 1H, H_{Ar}), 8.98 (s, 1H, NH-OH), 10.82 (s, 1H, NH-OH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 38.4 (CH_2 -C(O)), 111.2 (J (C,F) = -25.1 Hz, CH_{Ar}), 121.4 (J (C,F) = -24.1 Hz, CH_{Ar}), 126.0 (J (C,F) = -9.6 Hz,

CH_{Ar}), 127.9 (C_{Ar}), 134.7 ($J(\text{C},\text{F}) = -9.6 \text{ Hz}$, C_{Ar}), 163.0 ($\text{C}(\text{O})\text{-NH}$), 165.8 ($J(\text{C},\text{F}) = -253.4 \text{ Hz}$, C_{Ar}), 166.2 ($\text{C}(\text{O})\text{-N}$), 166.5 ($\text{C}(\text{O})\text{-N}$); IR (ATR): $\nu \text{ (cm}^{-1}\text{)} = 3254 \text{ (w)}$, 3173 (w), 2918 (w), 1716 (m), 1671 (s), 1420 (s), 1400 (m), 958 (m), 625 (m), 559 (m), 497 (m); MS (ESI): $m/z \text{ (%)}$ = 261 (52) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 239 (59) $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS (EI, 70 eV): m/z berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{FN}_2\text{O}_4$ $[\text{M}]^+$: 238.0390, gefunden: 238.0380.

Methyl-(5-fluor-1,3-dioxisoindolin-2-yl)ethanoat (212) (Schl-25319)

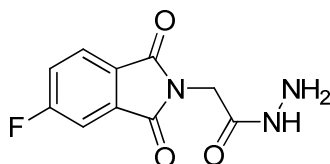


$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{FNO}_4$
Exact Mass: 237,0437
Mol. Wt.: 237,1839

Das Produkt **212** wird nach AVV2 aus **209** (800 mg, 3.58 mmol) und SOCl_2 (314 μL , 4.30 mmol) synthetisiert, mittels Säulenchromatographie (MTBE/Cyclohexan = 2:1) gereinigt und als weißer Feststoff (420 mg, 1.77 mmol, 49%) erhalten.

Smp.: 85 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 3.70 \text{ (s, 3H, O-CH}_3\text{)}$, 4.45 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-C}(\text{O})$), 7.69-7.74 (m, 1H, H_{Ar}), 7.84-7.86 (m, 1H, H_{Ar}), 8.00-8.03 (m, 1H, H_{Ar}); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 39.5 \text{ (CH}_2\text{-C}(\text{O})\text{)}$, 53.0 (O-CH_3), 112.0 ($J(\text{C},\text{F}) = -26.0 \text{ Hz}$, CH_{Ar}), 122.3 ($J(\text{C},\text{F}) = -24.1 \text{ Hz}$, CH_{Ar}), 126.9 ($J(\text{C},\text{F}) = -9.6 \text{ Hz}$, CH_{Ar}), 128.0 (C_{Ar}), 134.8 ($J(\text{C},\text{F}) = -9.6 \text{ Hz}$, C_{Ar}), 166.3 ($J(\text{C},\text{F}) = -2.9 \text{ Hz}$, $\text{C}(\text{O})\text{-N}$), 166.5 ($J(\text{C},\text{F}) = -254.3 \text{ Hz}$, C_{Ar}), 166.6 ($\text{C}(\text{O})\text{-N}$), 168.5 ($\text{C}(\text{O})\text{-O}$); IR (ATR): $\nu \text{ (cm}^{-1}\text{)} = 2959 \text{ (w)}$, 2921 (w), 1715 (s), 1412 (m), 1370 (m), 1220 (m), 1111 (m), 906 (m), 753 (m), 497 (m); MS (ESI): $m/z \text{ (%)}$ = 260 (52) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 238 (71) $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS (EI, 70 eV): m/z berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{FNO}_4$ $[\text{M}]^+$: 237.0437, gefunden: 237.0423.

(5-Fluor-1,3-dioxisoindolin-2-yl)ethanohydrazid (213) (Schl-25394)

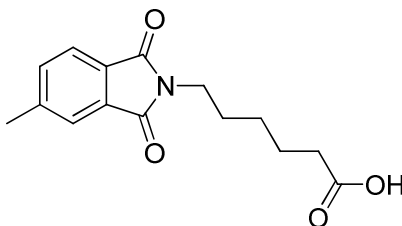


$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{FN}_3\text{O}_3$
Exact Mass: 237,0550
Mol. Wt.: 237,1872

Das Produkt **213** wird nach AVV8.4 aus **209** (500 mg, 2.24 mmol), Oxalylchlorid (293 μ L, 3.36 mmol) und Hydrazinhydrat-Lösung (80%, 280 μ L, 4.48 mmol) als weißer Feststoff (84 mg, 354 μ mol, 15%) erhalten.

Smp.: 355 °C; ^1H NMR (400 MHz, TFA- d_1) δ = 4.60 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-C(O)}$), 7.43 (t, J = 6.9 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.55 (d, J = 5.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.89-7.94 (m, 1H, H_{Ar}); ^{13}C NMR (125 MHz, TFA- d_1) δ = 41.0 ($\text{CH}_2\text{-C(O)}$), 114.5 ($J(\text{C},\text{F})$ = -26.4 Hz, CH_{Ar}), 124.6 ($J(\text{C},\text{F})$ = -24.0 Hz, CH_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 129.2 ($J(\text{C},\text{F})$ = -10.8 Hz, CH_{Ar}), 136.0 ($J(\text{C},\text{F})$ = -10.8 Hz, C_{Ar}), 169.1 (C(O)-NH), 170.0 ($J(\text{C},\text{F})$ = -260.3 Hz, C_{Ar}), 171.0 (C(O)-N), 171.4 (C(O)-N); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3219 (w), 3074 (w), 1723 (m), 1626 (s), 1614 (m), 1482 (m), 1411 (s), 1390 (m), 1231 (m), 752 (m), 636 (m), 513 (m); MS (ESI): m/z (%) = 497 (45) $[2\text{M}+\text{Na}]^+$, 465 (100) $[2\text{M}-2\text{NH}_2+\text{Na}]^+$, 443 (82) $[2\text{M}-2\text{NH}_2+\text{H}]^+$, 238 (27) $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{FN}_3\text{O}_3$ $[\text{M}]^+$: 237.0550, gefunden: 237.0548.

6-(5-Methyl-1,3-dioxoisindolin-2-yl)hexansäure (**214**) (Schl-25302)



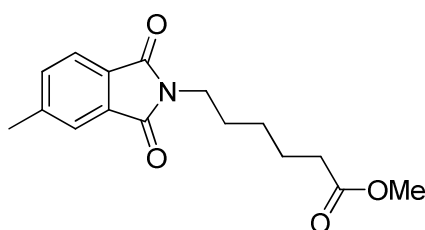
$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_4$
Exact Mass: 275,1158
Mol. Wt.: 275,2998

Das Produkt **214** wird nach AVV1 aus 4-Methylphthalsäureanhydrid (2.50 g, 15.4 mmol) und 6-Aminohexansäure (2.02 g, 15.4 mmol) als beiger Feststoff (4.14 g, 15.0 mmol, 98%) erhalten.

Smp.: 100 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 1.26 (tt, J = 8.0 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 1.51 (tt, J = 7.6 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 1.57 (tt, J = 7.3 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 2.18 (t, J = 7.3 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 2.47 (s, 3H, Ar-CH_3), 3.53 (t, J = 7.1 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 7.61-7.63 (m, 1H, H_{Ar}), 7.67-7.68 (m, 1H, H_{Ar}), 7.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 11.96 (s, 1H, OH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 21.9 (Ar-CH_3), 24.6 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 26.3 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 28.2 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 34.0 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 37.7 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 123.4 (CH_{Ar}), 124.0 (CH_{Ar}), 129.5 (C_{Ar}), 132.5 (C_{Ar}), 135.2 (CH_{Ar}), 145.8 (C_{Ar}), 168.4

(C(O)-N), 168.5 (C(O)-N), 174.9 (C(O)-OH); IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 2944 (w), 1692 (s), 1395 (m), 1359 (m), 1204 (m), 1040 (m), 930 (m), 838 (m), 739 (m), 669 (m), 501 (m); MS (ESI): m/z (%) = 298 (32) [M+Na]⁺, 276 (100) [M+H]⁺; HRMS (EI, 70 eV): m/z berechnet für C₁₅H₁₇NO₄ [M]⁺: 275.1158, gefunden: 275.1154.

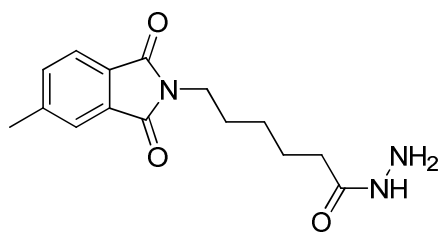
Methyl-6-(5-methyl-1,3-dioxoisindolin-2-yl)hexanoat (**215**) (Schl-25313)



C₁₆H₁₉NO₄
Exact Mass: 289,1314
Mol. Wt.: 289,3264

Das Produkt **215** wird nach AVV2 aus **214** (800 mg, 2.91 mmol) und SOCl₂ (254 μ L, 3.49 mmol) synthetisiert, mittels Säulenchromatographie (MTBE/Cyclohexan = 2:1) gereinigt und als farbloses Öl (274 mg, 947 μ mol, 33%) erhalten.

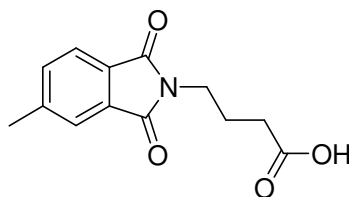
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 1.26 (tt, J = 7.3 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 1.50-1.61 (m, 4H, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 2.27 (t, J = 7.3 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 2.47 (s, 3H, Ar-CH₃), 3.53 (t, J = 7.3 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 3.56 (s, 3H, O-CH₃), 7.61-7.64 (m, 1H, H_{Ar}), 7.68 (quin, J = 0.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H_{Ar}); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ = 21.9 (Ar-CH₃), 24.5 (CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 26.2 (CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 28.1 (CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 33.6 (CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 37.7 (CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 51.7 (O-CH₃), 123.4 (CH_{Ar}), 124.0 (CH_{Ar}), 129.5 (C_{Ar}), 132.5 (C_{Ar}), 135.2 (CH_{Ar}), 145.8 (C_{Ar}), 168.4 (C(O)-N), 168.5 (C(O)-N), 173.8 (C(O)-O); IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 2945 (w), 2863 (w), 1735 (m), 1702 (s), 1437 (m), 1393 (m), 1366 (m), 1168 (m), 1046 (m), 740 (m); MS (ESI): m/z (%) = 290 (100) [M+H]⁺; HRMS (EI, 70 eV): m/z berechnet für C₁₆H₁₉NO₄ [M]⁺: 289.1314, gefunden: 289.1313.

6-(5-Methyl-1,3-dioxoisindolin-2-yl)hexanohydrazid (216) (Schl-25385)

$C_{15}H_{19}N_3O_3$
 Exact Mass: 289,1426
 Mol. Wt.: 289,3297

Das Produkt **216** wird nach AVV8.4 aus **214** (500 mg, 1.52 mmol), Oxalylchlorid (199 μ L, 2.28 mmol) und Hydrazinhydrat-Lösung (80%, 191 μ L, 3.05 mmol) als beiger Feststoff (88 mg, 304 μ mol, 20%) erhalten.

Smp.: 193 °C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 1.22-1.30 (m, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 1.51 (tt, J = 7.6 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 1.57 (tt, J = 7.3 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 2.07 (t, J = 7.1 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 2.47 (s, 3H, Ar- CH_3), 3.53 (t, J = 7.1 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.68 (s, 1H, H_{Ar}), 7.74 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 9.58 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 21.2 (Ar- CH_3), 24.5 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 25.7 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 27.7 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 32.9 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 37.2 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 122.8 (CH_{Ar}), 123.4 (CH_{Ar}), 129.0 (C_{Ar}), 131.9 (C_{Ar}), 134.6 (CH_{Ar}), 145.2 (C_{Ar}), 167.8 ($C(O)-N$), 167.9 ($C(O)-N$), 170.8 ($C(O)-NH$); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3207 (w), 2937 (w), 1697 (s), 1596 (s), 1483 (m), 1440 (m), 1396 (m), 1367 (m), 1047 (m), 741 (m), 670 (m); MS (ESI): m/z (%) = 569 (82) $[2M-2NH_2+Na]^+$, 547 (100) $[2M-2NH_2+H]^+$, 290 (43) $[M+H]^+$; HRMS (EI): m/z berechnet für $C_{15}H_{19}N_3O_3$ $[M]^+$: 289.1426, gefunden: 289.1445.

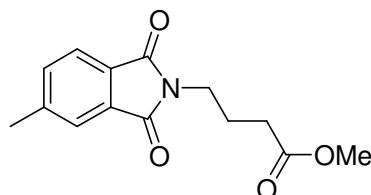
4-(5-Methyl-1,3-dioxoisindolin-2-yl)butansäure (78) (Schl-25188)

$C_{13}H_{13}NO_4$
 Exact Mass: 247,0845
 Mol. Wt.: 247,2466

Das Produkt **78** wird nach AVV1 aus 4-Methylphthalsäureanhydrid (1.50 g, 9.25 mmol) und 4-Aminobutansäure (954 mg, 9.25 mmol) als weißer Feststoff (2.19 g, 8.86 mmol, 96%) erhalten.

Smp.: 116 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 1.81 (tt, J = 7.0 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 2.25 (t, J = 7.3 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 2.47 (s, 3H, Ar-CH_3), 3.58 (t, J = 6.9 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 7.60-7.62 (m, 1H, H_{Ar}), 7.66-7.67 (m, 1H, H_{Ar}), 7.72 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 12.07 (s, 1H, OH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 21.3 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 23.3 (Ar-CH_3), 30.9 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 36.8 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 122.8 (CH_{Ar}), 123.4 (CH_{Ar}), 129.0 (C_{Ar}), 132.0 (C_{Ar}), 134.5 (CH_{Ar}), 145.1 (C_{Ar}), 167.9 (C(O)-N), 168.0 (C(O)-N), 173.7 (C(O)-OH); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2939 (w), 2637 (w), 1693 (s), 1435 (m), 1390 (m), 1356 (m), 1307 (m), 1284 (m), 1237 (m), 1120 (m), 1023 (m), 935 (m), 848 (m), 738 (s), 540 (m), 486 (m), 409 (m); MS (ESI): m/z (%) = 248 (70) $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ $[\text{M}]^+$: 247.0798, gefunden: 247.0845.

Methyl-4-(5-methyl-1,3-dioxoisindolin-2-yl)butanoat (**217**) (Schl-25196)



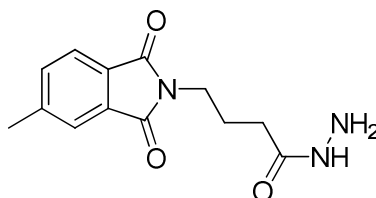
$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_4$
Exact Mass: 261,1001
Mol. Wt.: 261,2732

Das Produkt **217** wird nach AVV2 aus **78** (1.00 g, 4.04 mmol) und SOCl_2 (354 μL , 4.85 mmol) synthetisiert, mittels Säulenchromatographie (MTBE/2-Methylpentan = 2:1) gereinigt und als weißer Feststoff (739 mg, 2.83 mmol, 70%) erhalten.

Smp.: 73 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 1.84 (tt, J = 7.0 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 2.35 (t, J = 7.2 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 2.47 (s, 3H, Ar-CH_3), 3.52 (s, 3H, O-CH_3), 3.58 (t, J = 6.8 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 7.61-7.63 (m, 1H, H_{Ar}), 7.67 (t, J = 0.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H_{Ar}); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 21.3 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 23.2 (Ar-CH_3), 30.6 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 36.6 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 51.1 (O-CH_3), 122.8 (CH_{Ar}), 123.3 (CH_{Ar}), 129.0 (C_{Ar}), 132.0 (C_{Ar}), 134.5 (CH_{Ar}), 145.1 (C_{Ar}), 167.9 (C(O)-N), 168.0 (C(O)-N), 173.7 (C(O)-O); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2953 (w), 1731 (m), 1692 (s), 1395 (m), 1170 (m), 1114 (m), 1024 (m), 738

(s), 408 (m); MS (EI, 70 eV) m/z (%) = 261 (33) $[M]^+$, 230 (23), 229 (10), 201 (9), 188 (100) $[C_{11}H_{10}NO_2]^+$, 187 (24), 175 (10), 174 (67), 118 (10), 89 (9); HRMS (EI): m/z berechnet für $C_{14}H_{15}NO_4$ $[M]^+$: 261.1001, gefunden: 261.0996.

4-(5-Methyl-1,3-dioxoisindolin-2-yl)butanohydrazid (218) (Schl-25393)

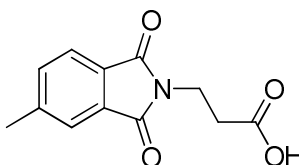


$C_{13}H_{15}N_3O_3$
Exact Mass: 261,1113
Mol. Wt.: 261,2765

Das Produkt **218** wird nach AVV8.4 aus **78** (500 mg, 2.02 mmol), Oxalylchlorid (265 μ L, 3.03 mmol) und Hydrazinhydrat-Lösung (80%, 253 μ L, 4.04 mmol) als weißer Feststoff (363 mg, 1.39 mmol, 69%) erhalten.

Smp.: 243 °C; 1H NMR (400 MHz, TFA- d_1) δ = 2.08 (m, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 2.44 (s, 3H, Ar- CH_3), 2.48 (m, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 3.80 (m, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 7.54 (d, J = 6.9 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.64 (s, 1H, H_{Ar}), 7.70 (dd, J = 7.3, 1.8 Hz, 1H, H_{Ar}); ^{13}C NMR (125 MHz, TFA- d_1) δ = 22.3 (Ar- CH_3), 25.8 ($CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 32.6 ($CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 39.1 ($CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 126.1 (CH_{Ar}), 126.8 (CH_{Ar}), 130.0 (C_{Ar}), 133.2 (C_{Ar}), 137.9 (CH_{Ar}), 150.4 (C_{Ar}), 174.3 (2x $C(O)-N$), 176.7 ($C(O)-NH$); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3193 (w), 1699 (s), 1595 (s), 1488 (m), 1442 (m), 1395 (m), 1376 (m), 1359 (m), 1106 (m), 1030 (m), 740 (m); MS (ESI): m/z (%) = 513 (89) $[2M-2NH_2+Na]^+$, 491 (100) $[2M-2NH_2+H]^+$, 262 (21) $[M+H]^+$; HRMS (EI): m/z berechnet für $C_{13}H_{15}N_3O_3$ $[M]^+$: 261.1113, gefunden: 261.1087.

3-(5-Methyl-1,3-dioxoisindolin-2-yl)propansäure (219) (Schl-25301)

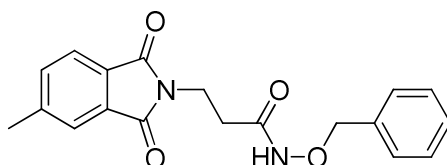


$C_{12}H_{11}NO_4$
Exact Mass: 233,0688
Mol. Wt.: 233,2200

Das Produkt **219** wird nach AVV1 aus 4-Methylphthalsäureanhydrid (1.00 g, 6.17 mmol) und β -Alanin (549 mg, 6.17 mmol) als weißer Feststoff (1.27 g, 5.43 mmol, 88%) erhalten.

Smp.: 159 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 2.47 (s, 3H, Ar- CH_3), 2.59 (t, J = 7.6 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 3.77 (t, J = 7.1 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 7.61-7.63 (m, 1H, H_{Ar}), 7.67-7.68 (m, 1H, H_{Ar}), 7.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 12.33 (s, 1H, OH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 21.9 (Ar- CH_3), 32.9 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 34.1 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 123.5 (CH_{Ar}), 124.0 (CH_{Ar}), 129.6 (C_{Ar}), 132.5 (C_{Ar}), 135.2 (CH_{Ar}), 145.9 (C_{Ar}), 168.1 (C(O)-N), 168.2 (C(O)-N), 172.6 (C(O)-OH); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2923 (w), 1698 (s), 1372 (m), 1332 (m), 1229 (m), 1114 (m), 904 (m), 742 (m), 610 (m), 486 (m); MS (ESI): m/z (%) = 256 (53) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 234 (88) $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS (EI, 70 eV): m/z berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_4$ $[\text{M}]^+$: 233.0688, gefunden: 233.0686.

N-Benzyloxy-3-(5-methyl-1,3-dioxoisindolin-2-yl)propanamid (**220**)



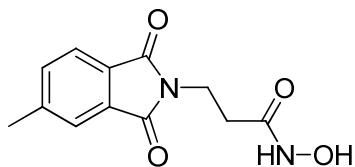
$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$
Exact Mass: 338,1267
Mol. Wt.: 338,3572

Das Produkt **220** wird nach AVV7.3 aus **219** (1.00 g, 4.29 mmol), Oxalylchlorid (561 μL , 6.43 mmol), *O*-Benzylhydroxylamin (744 μL , 6.43 mmol) und TEA (892 μL , 6.43 mmol) synthetisiert, mittels Säulenchromatographie (EtOAc/2-Methylpentan = 2:1) gereinigt und als weißer Feststoff (542 mg, 1.60 mmol, 37%) erhalten.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 2.32 (t, J = 6.9 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 2.48 (s, 3H, Ar- CH_3), 3.78 (t, J = 7.1 Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 4.72 (s, 2H, O- $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 7.32 (s, 5H, H_{Ar}), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.69 (s, 1H, H_{Ar}), 7.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 11.07 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 21.9 (Ar- CH_3), 31.9 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 34.7 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 77.3 (O- $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 123.5 (CH_{Ar}), 124.0 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 128.8 (2x CH_{Ar}), 129.3 (2x CH_{Ar}), 129.6 (C_{Ar}), 132.6 (C_{Ar}), 135.2 (CH_{Ar}), 136.6 (C_{Ar}), 145.8 (C_{Ar}), 167.3 (C(O)-NH), 168.1 (C(O)-N), 168.2 (C(O)-N).

Da es sich bei **220** um eine Zwischenstufe handelt, wurden zur Charakterisierung lediglich ^1H und ^{13}C NMR-Spektren aufgenommen.

N-Hydroxy-3-(5-methyl-1,3-dioxoisindolin-2-yl)propanamid (221) (Schl-25326)

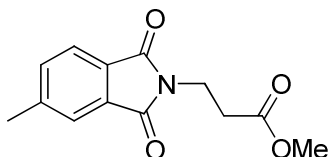


$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$
Exact Mass: 248,0797
Mol. Wt.: 248,2347

Das Produkt **221** wird nach AVV7.4 aus **220** (520 mg, 1.54 mmol) als weißer Feststoff (340 mg, 1.37 mmol, 89%) erhalten.

Smp.: 159 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 2.33 (t, J = 7.6 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 2.48 (s, 3H, Ar- CH_3), 3.75 (t, J = 7.3 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 7.62-7.64 (m, 1H, H_{Ar}), 7.69 (s, 1H, H_{Ar}), 7.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.75 (s, 1H, NH-OH), 10.48 (s, 1H, NH-OH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 21.3 (Ar- CH_3), 31.0 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 34.1 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 122.9 (CH_{Ar}), 123.4 (CH_{Ar}), 129.0 (C_{Ar}), 132.0 (C_{Ar}), 134.6 (CH_{Ar}), 145.2 (C_{Ar}), 166.3 (C(O)-NH), 167.6 (C(O)-N), 167.6 (C(O)-N); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3283 (w), 2853 (w), 1695 (s), 1670 (m), 1634 (m), 1394 (m), 1368 (m), 740 (s), 539 (m), 481 (m); MS (ESI): m/z (%) = 271 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (EI, 70 eV): m/z berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}]^+$: 248.0797, gefunden: 248.0790; Elementaranalytik: berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$ (Mol. Wt. = 248.23): 58.06% C, 4.87% H, 11.29% N, gefunden: 57.98% C, 5.225% H, 11.08% N.

Methyl-3-(5-methyl-1,3-dioxoisindolin-2-yl)propanoat (222) (Schl-25311)

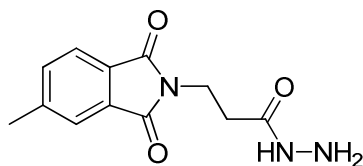


$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_4$
Exact Mass: 247,0845
Mol. Wt.: 247,2466

Das Produkt **222** wird nach AVV2 aus **219** (800 mg, 3.43 mmol) und SOCl_2 (300 μL , 4.12 mmol) synthetisiert, mittels Säulenchromatographie (MTBE/Cyclohexan = 2:1) gereinigt und als weißer Feststoff (473 mg, 1.91 mmol, 56%) erhalten.

Smp.: 70 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 2.48 (s, 3H, Ar- CH_3), 2.67 (t, J = 7.1 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 3.57 (s, 3H, O- CH_3), 3.80 (t, J = 7.1 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 7.62-7.64 (m, 1H, H_{Ar}), 7.69 (quin, J = 0.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H_{Ar}); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ = 21.9 (Ar- CH_3), 32.8 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 34.0 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 52.1 (O- CH_3), 123.5 (CH_{Ar}), 124.1 (CH_{Ar}), 129.5 (C_{Ar}), 132.5 (C_{Ar}), 135.3 (CH_{Ar}), 145.9 (C_{Ar}), 168.1 (C(O)-N), 168.2 (C(O)-N), 171.6 (C(O)-O); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2959 (w), 2859 (w), 1733 (m), 1694 (s), 1376 (m), 1173 (m), 981 (m), 731 (m), 540 (m), 480 (m); MS (ESI): m/z (%) = 248 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS (EI, 70 eV): m/z berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ $[\text{M}]^+$: 247.0845, gefunden: 247.0840.

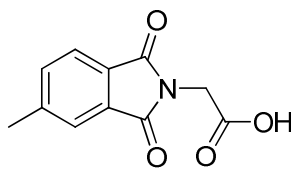
3-(5-Methyl-1,3-dioxisoindolin-2-yl)propanohydrazid (**223**) (Schl-25392)



$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$
Exact Mass: 247,0957
Mol. Wt.: 247,2499

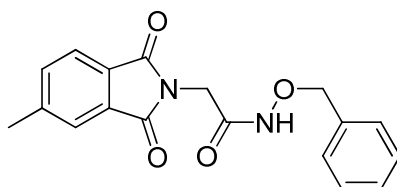
Das Produkt **223** wird nach AVV8.4 aus **219** (500 mg, 2.14 mmol), Oxalylchlorid (281 μL , 3.22 mmol) und Hydrazinhydrat-Lösung (80%, 268 μL , 4.29 mmol) als weißer Feststoff (207 mg, 837 μmol , 39%) erhalten.

Smp.: 289 °C; ^1H NMR (400 MHz, TFA-d_1) δ = 2.44 (s, 3H, Ar- CH_3), 2.79 (t, J = 6.0 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 4.09 (t, J = 6.0 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 7.55 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.62 (s, 1H, H_{Ar}), 7.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H_{Ar}); ^{13}C NMR (125 MHz, TFA-d_1) δ = 22.3 (Ar- CH_3), 34.5 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 36.5 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 126.3 (CH_{Ar}), 126.9 (CH_{Ar}), 129.9 (C_{Ar}), 133.2 (C_{Ar}), 138.0 (CH_{Ar}), 150.6 (C_{Ar}), 173.8 (2x C(O)-N), 174.8 (C(O)-NH); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3216 (w), 1702 (s), 1593 (s), 1442 (m), 1394 (m), 1370 (m), 1015 (m), 747 (m), 645 (m), 543 (m), 502 (m), 478 (m); MS (ESI): m/z (%) = 485 (100) $[2\text{M}-2\text{NH}_2+\text{Na}]^+$, 463 (54) $[2\text{M}-2\text{NH}_2+\text{H}]^+$, 269 (8) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 248 (10) $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}]^+$: 247.0957, gefunden: 247.0959.

(5-Methyl-1,3-dioxoisindolin-2-yl)ethansäure (224) (Schl-25300)

$C_{11}H_9NO_4$
 Exact Mass: 219,0532
 Mol. Wt.: 219,1935

Das Produkt **224** wird nach AVV1 aus 4-Methylphthalsäureanhydrid (2.50 g, 15.4 mmol) und Glycin (1.16 g, 15.4 mmol) als brauner Feststoff (2.93 g, 13.3 mmol, 87%) erhalten. Smp.: 184 °C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 2.49 (s, 3H, Ar- CH_3), 4.29 (s, 2H, CH_2 -C(O)), 7.66-7.69 (m, 1H, H_{Ar}), 7.74-7.75 (m, 1H, H_{Ar}), 7.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 13.19 (s, 1H, OH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 21.9 (Ar- CH_3), 39.4 (CH_2 -C(O)), 123.8 (CH_{Ar}), 124.4 (CH_{Ar}), 129.3 (C_{Ar}), 132.3 (C_{Ar}), 135.7 (CH_{Ar}), 146.4 (C_{Ar}), 167.8 (C(O)-N), 167.9 (C(O)-N), 169.5 (C(O)-OH); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2946 (w), 1705 (s), 1407 (m), 1250 (m), 1113 (m), 959 (m), 747 (m), 622 (m), 563 (m), 503 (m); MS (ESI): m/z (%) = 201 (61) $[M+H]^+$; HRMS (EI, 70 eV): m/z berechnet für $C_{11}H_9NO_4$ $[M]^+$: 219.0532, gefunden: 219.0540.

***N*-Benzyloxy-(5-methyl-1,3-dioxoisindolin-2-yl)ethanamid (225)**

$C_{18}H_{16}N_2O_4$
 Exact Mass: 324,1110
 Mol. Wt.: 324,3306

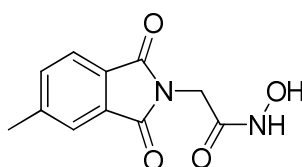
Das Produkt **225** wird nach AVV7.3 aus **224** (1.00 g, 4.56 mmol), Oxalylchlorid (597 μ L, 6.84 mmol), *O*-Benzyloxyhydroxylamin (792 μ L, 6.84 mmol) und TEA (949 μ L, 6.84 mmol) synthetisiert, mittels Säulenchromatographie (EtOAc/Cyclohexan = 2:1) gereinigt und als gelber Feststoff (995 mg, 3.07 mmol, 67%) erhalten.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 2.52 (s, 3H, Ar- CH_3), 4.14 (s, 2H, CH_2 -C(O)), 4.79 (s, 2H, CH_2 -Ar), 7.37-7.45 (m, 5H, H_{Ar}), 7.66-7.68 (m, 1H, H_{Ar}), 7.75 (s, 1H, H_{Ar}), 7.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 11.46 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 21.4

(Ar-CH₃), 38.1 (CH₂-C(O)), 77.1 (CH₂-Ar), 123.2 (CH_{Ar}), 123.7 (CH_{Ar}), 128.4 (3x CH_{Ar}), 128.9 (2x CH_{Ar}), 129.1 (C_{Ar}), 132.0 (C_{Ar}), 134.9 (CH_{Ar}), 135.7 (C_{Ar}), 145.6 (C_{Ar}), 163.6 (C(O)-NH), 167.4 (C(O)-N), 167.5 (C(O)-O).

Da es sich bei **225** um eine Zwischenstufe handelt, wurden zur Charakterisierung lediglich ¹H und ¹³C NMR-Spektren aufgenommen.

***N*-Hydroxy-(5-methyl-1,3-dioxoisindolin-2-yl)ethanamid (226) (Schl-25325)**

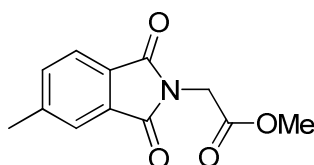


C₁₁H₁₀N₂O₄
Exact Mass: 234,0641
Mol. Wt.: 234,2081

Das Produkt **226** wird nach AVV7.4 aus **225** (970 mg, 2.99 mmol) als weißer Feststoff (690 mg, 2.95 mmol, 99%) erhalten.

Smp.: 192 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 2.50 (s, 3H, Ar-CH₃), 4.11 (s, 2H, CH₂-C(O)), 7.67 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.74 (s, 1H, H_{Ar}), 7.79 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.96 (s, 1H, NH-OH), 10.80 (s, 1H, NH-OH); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ = 21.4 (Ar-CH₃), 38.1 (CH₂-C(O)), 123.1 (CH_{Ar}), 123.6 (CH_{Ar}), 129.1 (C_{Ar}), 132.1 (C_{Ar}), 134.8 (CH_{Ar}), 145.5 (C_{Ar}), 163.2 (C(O)-NH), 167.4 (C(O)-N), 167.5 (C(O)-N); IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3173 (w), 2953 (w), 2919 (w), 1670 (s), 1417 (m), 1397 (m), 956 (m), 623 (m), 556 (m), 497 (m); MS (ESI): *m/z* (%) = 257 (58) [M+Na]⁺, 235 (39) [M+H]⁺; HRMS (EI, 70 eV): *m/z* berechnet für C₁₁H₁₀N₂O₄ [M]⁺: 234.0641, gefunden: 234.0630; Elementaranalytik: berechnet für C₁₁H₁₀N₂O₄ (Mol. Wt. = 234.21): 56.14% C, 4.30% H, 11.96% N, gefunden: 56.57% C, 4.308% H, 11.83% N.

Methyl-(5-methyl-1,3-dioxoisindolin-2-yl)ethanoat (227) (Schl-25309)

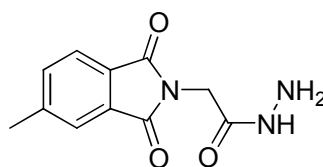


C₁₂H₁₁NO₄
Exact Mass: 233,0688
Mol. Wt.: 233,2200

Das Produkt **227** wird nach AVV2 aus **224** (800 mg, 3.65 mmol) und SOCl_2 (319 μL , 4.38 mmol) synthetisiert, mittels Säulenchromatographie (MTBE/Cyclohexan = 2:1) gereinigt und als weißer Feststoff (498 mg, 2.14 mmol, 59%) erhalten.

Smp.: 112 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 2.48 (s, 3H, Ar- CH_3), 3.69 (s, 3H, O- CH_3), 4.42 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-C(O)}$), 7.67-7.70 (m, 1H, H_{Ar}), 7.77 (t, J = 0.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H_{Ar}); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ = 21.9 (Ar- CH_3), 39.2 ($\text{CH}_2\text{-C(O)}$), 53.0 (O- CH_3), 123.9 (CH_{Ar}), 124.5 (CH_{Ar}), 129.2 (C_{Ar}), 132.2 (C_{Ar}), 135.7 (CH_{Ar}), 146.5 (C_{Ar}), 167.6 (C(O)-N), 167.7 (C(O)-N), 168.7 (C(O)-O); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2982 (w), 2959 (w), 1752 (m), 1710 (s), 1410 (m), 1371 (m), 1211 (s), 954 (m), 749 (s), 624 (m); MS (ESI): m/z (%) = 234 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS (EI, 70 eV): m/z berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_4$ $[\text{M}]^+$: 233.0688, gefunden: 233.0707.

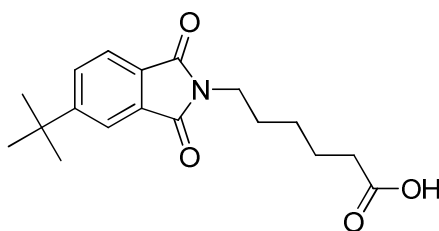
(5-Methyl-1,3-dioxoisindolin-2-yl)ethanohydrazid (228) (Schl-25391)



$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$
Exact Mass: 233,08
Mol. Wt.: 233,2233

Das Produkt **228** wird nach AVV8.4 aus **224** (500 mg, 2.28 mmol), Oxalylchlorid (298 μL , 3.42 mmol) und Hydrazinhydrat-Lösung (80%, 285 μL , 4.56 mmol) als beiger Feststoff (134 mg, 574 μmol , 25%) erhalten.

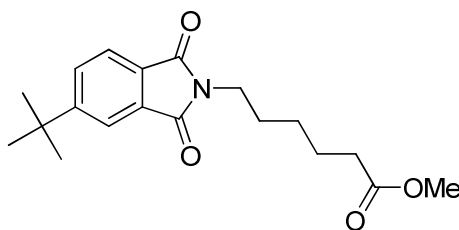
Smp.: 345 °C; ^1H NMR (400 MHz, TFA-d_1) δ = 2.56 (s, 3H, Ar- CH_3), 4.74 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-C(O)}$), 7.69 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.79 (s, 1H, H_{Ar}), 7.86 (d, J = 6.6 Hz, 1H, H_{Ar}); ^{13}C NMR (125 MHz, TFA-d_1) δ = 22.4 (Ar- CH_3), 40.7 ($\text{CH}_2\text{-C(O)}$), 126.5 (CH_{Ar}), 127.1 (CH_{Ar}), 130.0 (C_{Ar}), 133.2 (C_{Ar}), 138.2 (CH_{Ar}), 150.8 (C_{Ar}), 169.3 (C(O)-N), 172.7 (C(O)-N), 172.8 (C(O)-NH); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3219 (w), 1718 (m), 1627 (s), 1411 (s), 1390 (m), 1316 (m), 1118 (m), 954 (m), 747 (m), 634 (m), 510 (m); MS (ESI): m/z (%) = 457 (100) $[\text{2M-2NH}_2+\text{Na}]^+$, 435 (97) $[\text{2M-2NH}_2+\text{H}]^+$, 234 (34) $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}]^+$: 233.0800, gefunden: 233.0828.

6-(5-*tert*-Butyl-1,3-dioxoisindolin-2-yl)hexansäure (229) (Schl-25353)

$C_{18}H_{23}NO_4$
 Exact Mass: 317,1627
 Mol. Wt.: 317,3795

Das Produkt **229** wird nach AVV1 aus 4-*tert*-Butylphthalsäureanhydrid (2.35 g, 11.5 mmol) und 6-Aminohexansäure (1.51 g, 11.5 mmol) als braunes Öl (3.41 g, 10.7 mmol, 93%) erhalten.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 1.23-1.30 (m, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 1.35 (s, 9H, 3x CH_3), 1.51 (tt, J = 7.6 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 1.57 (tt, J = 7.3 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 2.18 (t, J = 7.5 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 3.54 (t, J = 7.1 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 7.78 (dd, J = 7.6, 0.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.83-7.87 (m, 2H, H_{Ar}), 11.95 (s, 1H, OH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 24.0 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 25.7 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 27.6 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 30.7 (3x CH_3), 33.4 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 35.4 ($CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)$), 37.2 (C), 119.8 (CH_{Ar}), 122.8 (CH_{Ar}), 129.0 (C_{Ar}), 131.1 (CH_{Ar}), 131.8 (C_{Ar}), 158.0 (C_{Ar}), 167.7 (C(O)-N), 168.0 (C(O)-N), 174.3 (C(O)-OH); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2950 (w), 1702 (s), 1393 (m), 1366 (m), 1322 (m), 1207 (m), 1181 (m), 938 (m), 750 (m), 692 (m), 566 (m); MS (ESI): m/z (%) = 657 (55) $[2M+Na]^+$, 340 (96) $[M+Na]^+$, 318 (100) $[M+H]^+$; HRMS (EI, 70 eV): m/z berechnet für $C_{18}H_{23}NO_4$ $[M]^+$: 317.1627, gefunden: 317.1624.

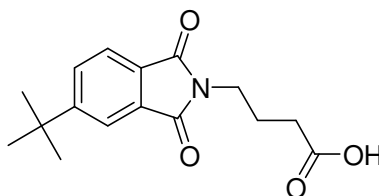
Methyl-6-(5-*tert*-butyl-1,3-dioxoisindolin-2-yl)hexanoat (230) (Schl-25360)

$C_{19}H_{25}NO_4$
 Exact Mass: 331,1784
 Mol Wt.: 331,4061

Das Produkt **230** wird nach AVV2 aus **229** (982 mg, 3.09 mmol) und SOCl_2 (271 μL , 3.71 mmol) synthetisiert, mittels Säulenchromatographie (MTBE/Cyclohexan = 2:1) gereinigt und als gelbes Öl (850 mg, 2.56 mmol, 83%) erhalten.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 1.22-1.30 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 1.34 (s, 9H, 3x CH_3), 1.50-1.61 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 2.27 (t, J = 7.3 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 3.54 (t, J = 7.1 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 3.55 (s, 3H, O-CH_3), 7.78 (dd, J = 7.6, 0.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.83-7.87 (m, 2H, H_{Ar}); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ = 23.9 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 25.6 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 27.5 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 30.7 (3x CH_3), 33.0 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 35.4 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 37.1 (C), 51.1 (O-CH_3), 119.8 (CH_{Ar}), 122.8 (CH_{Ar}), 129.0 (C_{Ar}), 131.1 (CH_{Ar}), 131.8 (C_{Ar}), 158.0 (C_{Ar}), 167.7 (C(O)-N), 168.0 (C(O)-N), 173.2 (C(O)-OH); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2952 (w), 1736 (m), 1706 (s), 1437 (m), 1392 (m), 1364 (m), 1171 (m), 1111 (m), 1046 (m), 750 (m), 693 (m); MS (ESI): m/z (%) = 685 (14) $[2\text{M}+\text{Na}]^+$, 354 (92) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 332 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS (EI, 70 eV): m/z berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ $[\text{M}]^+$: 331.1784, gefunden: 331.1794.

4-(5-*tert*-Butyl-1,3-dioxoisindolin-2-yl)butansäure (**79**) (Schl-25237)



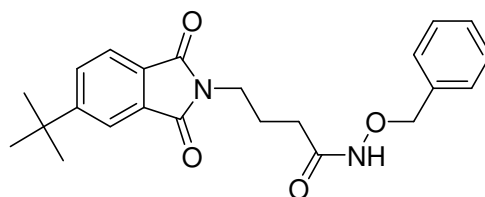
$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_4$
Exact Mass: 289,1314
Mol. Wt.: 289,3264

Das Produkt **79** wird nach AVV1 aus 4-*tert*-Butylphthalsäureanhydrid (2.50 g, 12.2 mmol) und 4-Aminobutansäure (1.26 g, 12.2 mmol) als weißer Feststoff (3.52 g, 12.2 mmol, 100%) erhalten.

Smp.: 60 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 1.34 (s, 9H, 3x CH_3), 1.81 (tt, J = 7.2, 6.9 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 2.26 (t, J = 7.3 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 3.59 (t, J = 6.8 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 7.77 (dd, J = 7.8, 0.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.83-7.86 (m, 2H, H_{Ar}), 12.13 (s, 1H, OH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ = 23.3 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 30.7 (3x CH_3), 30.9 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 35.4 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 36.8 (C), 119.7 (CH_{Ar}), 122.8 (CH_{Ar}), 129.1 (C_{Ar}), 131.0 (CH_{Ar}), 131.9 (C_{Ar}), 157.9 (C_{Ar}), 167.8

(C(O)-N), 168.1 (C(O)-N), 173.7 (C(O)-OH); IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 2955 (w), 1698 (s), 1390 (m), 1359 (m), 1277 (m), 1121 (m), 1021 (m), 934 (m), 748 (m), 695 (m); MS (EI, 70 eV) m/z (%) = 289 (39) [M]⁺, 274 (13), 271 (15), 243 (26), 231 (18), 130 (100) [C₁₄H₁₆NO₂]⁺, 229 (44), 216 (76), 214 (15), 188 (11); HRMS (EI): m/z berechnet für C₁₆H₁₉NO₄ [M]⁺: 289.1314, gefunden: 289.1302.

***N*-Benzyloxy-4-(5-*tert*-butyl-1,3-dioxoisindolin-2-yl)butanamid (231)**

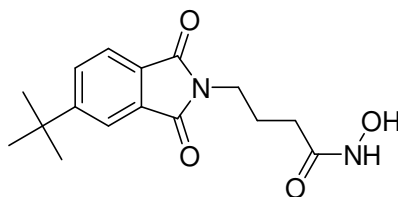


C₂₃H₂₆N₂O₄
Exact Mass: 394,1893
Mol. Wt.: 394,4635

Das Produkt **231** wird nach AVV7.3 aus **79** (800 mg, 2.77 mmol), Oxalylchlorid (362 μ L, 4.15 mmol), *O*-Benzylhydroxylamin (480 μ L, 4.15 mmol) und TEA (575 μ L, 4.15 mmol) synthetisiert, mittels Säulenchromatographie (EtOAc/2-Methylpentan = 2:1) gereinigt und als gelber Feststoff (624 mg, 1.63 mmol, 59%) erhalten.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 1.33 (s, 9H, 3x CH₃), 1.83 (tt, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 2.00 (t, J = 7.3 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 3.57 (t, J = 6.9 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 4.70 (s, 2H, O-CH₂-Ar), 7.31-7.38 (m, 5H, H_{Ar}), 7.77-7.80 (m, 1H, H_{Ar}), 7.84-7.86 (m, 2H, H_{Ar}), 10.92 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ = 23.7 (CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 29.6 (CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 30.7 (3x CH₃), 35.4 (CH₂-CH₂-CH₂-C(O)), 37.0 (C), 76.8 (O-CH₂-Ar), 119.8 (CH_{Ar}), 122.8 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 128.2 (2x CH_{Ar}), 128.7 (2x CH_{Ar}), 129.1 (C_{Ar}), 131.1 (CH_{Ar}), 131.9 (C_{Ar}), 136.0 (C_{Ar}), 158.0 (C_{Ar}), 167.7 (C(O)-N), 168.0 (C(O)-N), 168.6 (C(O)-NH).

4-(5-*tert*-Butyl-1,3-dioxoisindolin-2-yl)-*N*-hydroxybutanamid (232) (Schl-25264)

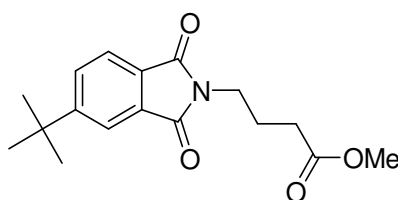


C₁₆H₂₀N₂O₄
Exact Mass: 304,1423
Mol. Wt.: 304,341

Das Produkt **232** wird nach AVV7.4 aus **231** (620 mg, 1.57 mmol) als grauer Feststoff (433 mg, 1.42 mmol, 91%) erhalten.

Smp.: 175 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 1.34 (s, 9H, 3x CH_3), 1.80 (tt, J = 7.3 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 1.99 (t, J = 7.1 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 3.56 (t, J = 7.1 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 7.78 (dd, J = 7.8, 0.9 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.83-7.87 (m, 2H, H_{Ar}); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 24.8 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 30.3 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 31.3 (3x CH_3), 36.0 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 37.7 (C), 120.4 (CH_{Ar}), 123.4 (CH_{Ar}), 129.7 (C_{Ar}), 131.7 (CH_{Ar}), 132.5 (C_{Ar}), 158.5 (C_{Ar}), 168.3 (C(O)-N), 168.6 (C(O)-N), 168.9 (C(O)-NH); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3196 (w), 2962 (w), 2871 (w), 1699 (s), 1668 (m), 1391 (s), 1356 (m), 749 (m), 692 (m), 566 (m), 545 (m); MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 304 (14) $[\text{M}]^+$, 289 (10), 272 (56), 244 (22), 230 (100) $[\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NO}_2]^+$, 216 (70), 186 (17), 115 (15), 59 (32), 41 (23); HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}]^+$: 304.1423, gefunden: 304.1409; Elementaranalytik: berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ (Mol.Wt. = 304.34): 63.14% C, 6.62% H, 9.20% N; gefunden: 62.78% C, 6.808% H, 9.04% N.

Methyl-4-(5-*tert*-butyl-1,3-dioxoisindolin-2-yl)butanoat (**233**) (Schl-25255)



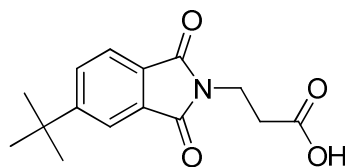
$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_4$
Exact Mass: 303,1471
Mol. Wt.: 303,3529

Das Produkt **233** wird nach AVV2 aus **79** (400 mg, 1.38 mmol) und SOCl_2 (121 μL , 1.66 mmol) synthetisiert, mittels Säulenchromatographie (MTBE/2-Methylpentan = 1:1) gereinigt und als farbloses Öl (367 mg, 1.21 mmol, 88%) erhalten.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 1.40 (s, 9H, 3x CH_3), 1.89 (tt, J = 7.1, 7.0 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 2.40 (t, J = 7.3 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 3.57 (s, 3H, O- CH_3), 3.65 (t, J = 6.8 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 7.81-7.85 (m, 1H, H_{Ar}), 7.89-7.92 (m, 2H, H_{Ar}); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 23.2 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 30.5 (3x CH_3), 30.7 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 35.4 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 36.6 (C), 51.1 (O- CH_3), 119.7 (CH_{Ar}), 122.8 (CH_{Ar}), 129.1 (C_{Ar}), 131.0 (CH_{Ar}), 131.9 (C_{Ar}), 157.9 (C_{Ar}), 167.8 (C(O)-N), 168.1 (C(O)-N), 172.7 (C(O)-O); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2957 (w), 1704 (s), 1620 (w), 1391 (m), 1361 (m), 1173 (m), 1111 (m), 750 (m), 693 (m), 567 (m); MS (ESI): m/z (%)

= 304 (100) $[M+H]^+$; HRMS (EI, 70 eV): m/z berechnet für $C_{17}H_{21}NO_4$ $[M]^+$: 303.1471, gefunden: 303.1499.

3-(5-*tert*-Butyl-1,3-dioxoisindolin-2-yl)propansäure (**234**) (Schl-25352)

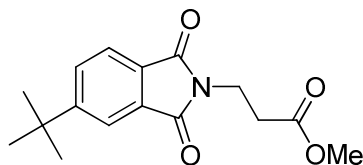


$C_{15}H_{17}NO_4$
Exact Mass: 275,1158
Mol. Wt.: 275,2998

Das Produkt **234** wird nach AVV1 aus 4-*tert*-Butylphthalsäureanhydrid (2.50 g, 12.2 mmol) und β -Alanin (1.09 g, 12.2 mmol) als weißer Feststoff (3.01 g, 10.9 mmol, 90%) erhalten.

Smp.: 127 °C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 1.34 (s, 9H, 3x CH_3), 2.59 (t, J = 7.6 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-C(O)$), 3.78 (t, J = 7.1 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-C(O)$), 7.79 (dd, J = 7.8, 0.9 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.84-7.87 (m, 2H, H_{Ar}), 12.32 (s, 1H, OH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 30.8 (3x CH_3), 32.4 ($CH_2-CH_2-C(O)$), 33.5 ($CH_2-CH_2-C(O)$), 35.5 (C), 119.9 (CH_{Ar}), 122.9 (CH_{Ar}), 129.1 (C_{Ar}), 131.2 (CH_{Ar}), 131.9 (C_{Ar}), 158.1 (C_{Ar}), 167.5 ($C(O)-N$), 167.8 ($C(O)-N$), 172.1 ($C(O)-OH$); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2967 (w), 1698 (s), 1396 (m), 1374 (m), 1225 (m), 1120 (m), 1111 (m), 752 (m), 692 (m), 611 (m), 548 (m); MS (ESI): m/z (%) = 573 (63) $[2M+Na]^+$, 298 (88) $[M+Na]^+$, 276 (100) $[M+H]^+$; HRMS (EI, 70 eV): m/z berechnet für $C_{15}H_{17}NO_4$ $[M]^+$: 275.1158, gefunden: 275.1147.

Methyl-3-(5-*tert*-butyl-1,3-dioxoisindolin-2-yl)propanoat (**235**) (Schl-25357)

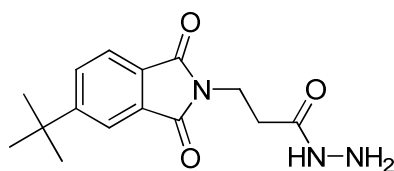


$C_{16}H_{19}NO_4$
Exact Mass: 289,1314
Mol. Wt.: 289,3264

Das Produkt **235** wird nach AVV2 aus **234** (1.00 g, 3.63 mmol) und $SOCl_2$ (318 μ L, 4.36 mmol) synthetisiert, mittels Säulenchromatographie (MTBE/Cyclohexan = 2:1) gereinigt und als farbloses Öl (782 mg, 2.70 mmol, 74%) erhalten.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 1.35 (s, 9H, 3x CH_3), 2.67 (t, J = 7.3 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-C(O)}$), 3.57 (s, 3H, O- CH_3), 3.81 (t, J = 7.1 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 7.78-7.81 (m, 1H, H_{Ar}), 7.85-7.88 (m, 2H, H_{Ar}); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 30.8 (3x CH_3), 32.2 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 33.5 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 35.5 (C), 51.6 (O- CH_3), 120.0 (CH_{Ar}), 123.0 (CH_{Ar}), 129.1 (C_{Ar}), 131.3 (CH_{Ar}), 131.9 (C_{Ar}), 158.2 (C_{Ar}), 167.5 (C(O)-N), 167.8 (C(O)-N), 171.1 (C(O)-O); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2958 (w), 1737 (m), 1703 (s), 1440 (m), 1392 (m), 1368 (m), 1199 (m), 1177 (m), 1109 (m), 750 (m), 693 (m); MS (ESI): m/z (%) = 290 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS (EI, 70 eV): m/z berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ $[\text{M}]^+$: 289.1314, gefunden: 289.1321.

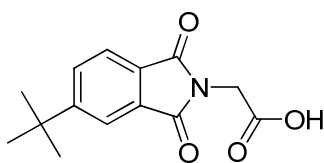
3-(5-*tert*-Butyl-1,3-dioxoisindolin-2-yl)propanohydrazid (236) (Schl-25399)



$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$
Exact Mass: 289,1426
Mol. Wt.: 289,3297

Das Produkt **236** wird nach AVV8.4 aus **234** (500 mg, 1.82 mmol), Oxalylchlorid (238 μL , 2.72 mmol) und Hydrazinhydrat-Lösung (80%, 227 μL , 3.63 mmol) als weißer Feststoff (180 mg, 622 μmol , 34%) erhalten.

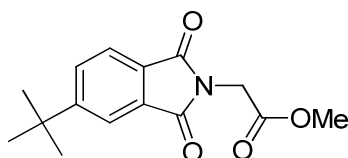
Smp.: 123 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, TFA- d_1) δ = 1.59 (s, 9H, 3x CH_3), 3.09 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-C(O)}$), 4.38 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 8.00-8.20 (m, 3H, H_{Ar}); ^{13}C NMR (100 MHz, TFA- d_1) δ = 31.5 (3x CH_3), 34.5 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 36.4 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$), 37.6 (C), 123.7 (CH_{Ar}), 126.1 (CH_{Ar}), 129.8 (C_{Ar}), 132.9 (C_{Ar}), 134.7 (CH_{Ar}), 163.5 (C_{Ar}), 173.7 (C(O)-N), 174.0 (C(O)-N), 174.7 (C(O)-NH); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3569 (w), 3195 (w), 2955 (w), 1700 (s), 1645 (m), 1395 (s), 1367 (s), 1007 (m), 744 (m), 694 (m), 607 (m), 544 (m), 474 (m); MS (ESI): m/z (%) = 601 (23) $[2\text{M}+\text{Na}]^+$, 579 (24) $[2\text{M}+\text{H}]^+$, 569 (93) $[2\text{M}-2\text{NH}_2+\text{Na}]^+$, 547 (100) $[2\text{M}-2\text{NH}_2+\text{H}]^+$, 290 (9) $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}]^+$: 289.1426, gefunden: 289.1388.

(5-*tert*-Butyl-1,3-dioxisoindolin-2-yl)ethansäure (237) (Schl-25351)

$C_{14}H_{15}NO_4$
Exact Mass: 261,1001
Mol Wt.: 261,2732

Das Produkt **237** wird nach AVV1 aus 4-*tert*-Butylphthalsäureanhydrid (2.50 g, 12.2 mmol) und Glycin (920 mg, 12.2 mmol) als brauner Feststoff (2.81 g, 10.7 mmol, 88%) erhalten.

Smp.: 130 °C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 1.36 (s, 9H, 3x CH_3), 4.30 (s, 2H, CH_2 -C(O)), 7.84-7.86 (m, 1H, H_{Ar}), 7.90-7.92 (m, 2H, H_{Ar}), 13.20 (s, 1H, OH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 30.8 (3x CH_3), 35.5 (CH_2 -C(O)), 38.9 (C), 120.3 (CH_{Ar}), 123.3 (CH_{Ar}), 128.9 (C_{Ar}), 131.4 (CH_{Ar}), 131.7 (C_{Ar}), 158.6 (C_{Ar}), 167.1 (C(O)-N), 167.4 (C(O)-N), 168.9 (C(O)-OH); IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2965 (w), 2663 (w), 2571 (w), 1713 (s), 1407 (m), 1388 (m), 1247 (m), 1117 (m), 961 (m), 758 (m), 695 (m), 621 (m), 566 (m); MS (ESI): m/z (%) = 545 (32) [$2M+Na$] $^+$, 284 (100) [$M+Na$] $^+$, 262 (57) [$M+H$] $^+$; HRMS (EI, 70 eV): m/z berechnet für $C_{14}H_{15}NO_4$ [M] $^+$: 261.1001, gefunden: 261.1017.

Methyl-(5-*tert*-butyl-1,3-dioxisoindolin-2-yl)ethanoat (238) (Schl-25356)

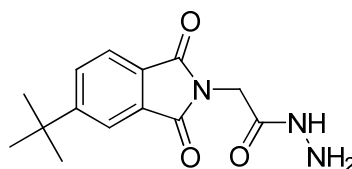
$C_{15}H_{17}NO_4$
Exact Mass: 275,1158
Mol Wt.: 275,2998

Das Produkt **238** wird nach AVV2 aus **237** (1.00 g, 3.83 mmol) und $SOCl_2$ (335 μ L, 4.59 mmol) synthetisiert, mittels Säulenchromatographie (MTBE/Cyclohexan = 2:1) gereinigt und als farbloses Öl (717 mg, 2.60 mmol, 68%) erhalten.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 1.36 (s, 9H, 3x CH_3), 3.69 (s, 3H, O- CH_3), 4.43 (s, 2H, CH_2 -C(O)), 7.85-7.87 (m, 1H, H_{Ar}), 7.91-7.93 (m, 2H, H_{Ar}); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 30.7 (3x CH_3), 35.5 (CH_2 -C(O)), 38.7 (C), 52.5 (O- CH_3), 120.4 (CH_{Ar}), 123.4 (CH_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 131.6 (C_{Ar}), 131.7 (CH_{Ar}), 158.7 (C_{Ar}), 167.0 (C(O)-

N), 167.3 (C(O)-N), 168.1 (C(O)-O); IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 2959 (w), 1752 (m), 1712 (s), 1409 (m), 1392 (m), 1367 (m), 1212 (m), 1181 (m), 11108 (m), 958 (m), 756 (m); MS (ESI): m/z (%) = 276 (100) [M+H]⁺; HRMS (EI, 70 eV): m/z berechnet für C₁₅H₁₇NO₄ [M]⁺: 275.1158, gefunden: 275.1145.

(5-*tert*-Butyl-1,3-dioxoisindolin-2-yl)ethanohydrazid (239) (Schl-25398)



C₁₄H₁₇N₃O₃
Exact Mass: 275,1270
Mol. Wt.: 275,3031

Das Produkt **239** wird nach AVV8.4 aus **237** (500 mg, 1.91 mmol), Oxalylchlorid (250 μ L, 2.87 mmol) Hydrazinhydrat-Lösung (80%, 240 μ L, 3.83 mmol) als weißer Feststoff (87 mg, 316 μ mol, 17%) erhalten.

Smp.: 269 °C; ¹H NMR (400 MHz, TFA-d₁) δ = 1.57 (s, 9H, 3x CH₃), 4.90 (s, 2H, CH₂-C(O)), 8.03-8.34 (m, 3H, H_{Ar}); ¹³C NMR (100 MHz, TFA-d₁) δ = 31.6 (3x CH₃), 37.6 (CH₂-C(O)), 40.1 (C), 123.9 (CH_{Ar}), 126.4 (CH_{Ar}), 129.8 (C_{Ar}), 131.8 (C_{Ar}), 132.9 (C_{Ar}), 134.9 (CH_{Ar}), 169.6 (C(O)-NH), 172.7 (C(O)-N), 173.0 (C(O)-N); IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3233 (w), 2967 (w), 1714 (s), 1621 (s), 1406 (m), 1388 (s), 1106 (m), 953 (m), 757 (m), 622 (m), 530 (m); MS (ESI): m/z (%) = 573 (39) [2M+Na]⁺, 551 (38) [2M+H]⁺, 541 (45) [2M-2NH₂+Na]⁺, 519 (100) [2M-2NH₂+H]⁺, 276 (39) [M+H]⁺; HRMS (EI): m/z berechnet für C₁₄H₁₇N₃O₃ [M]⁺: 275.1270, gefunden: 275.1230.

5.4 Allgemeine Arbeitsvorschriften zu den biologischen Testungen

5.4.1 Zellkultur von *P. falciparum* und LDH-Assay

Die Testungen wurden durch Dr. S. BAUMEISTER im Arbeitskreis von Prof. Dr. K. LINGELBACH an der Philipps-Universität Marburg - Fachbereich Biologie, Entwicklungsbiologie und Parasitologie - durchgeführt. Die Bestimmung des Parasitenwachstums erfolgte mittels pLDH²-Enzymaktivitätsassay.^[214,215]

P. falciparum (Stamm Dd2) wurde in humanen Erythrozyten der Blutgruppe A+ (Marburger Blutbank) bei einem Hämatokrit von 2% kultiviert. Als Substrat wurde RPMI-1640 Medium verwendet, ergänzt mit 10% hitzebehandeltem humanem Serum der Blutgruppe A+. Die Zellkultivierung und Anreicherung von infizierten Erythrozyten erfolgte nach Standardprotokoll.^[216] Kulturen für die Wachstumsassays wurden in 96-well-Platten mit Parasiten im Trophozoitenstadium (0.4%, 0.1% und 0.05% Parasitämie) bei einem Hämatokrit von 4% durchgeführt. Die Kultivierung der Parasiten erfolgt in Ab- oder Anwesenheit von Actinonin (**18**), Clindamycin (**3**) und den weiteren Testsubstanzen über eine Dauer von einem bis drei Vermehrungszyklen (48, 96 und 144 h). Anschließend wurden die Zellen geerntet, gewaschen und bis zur Analyse eingefroren (-30 °C). Die pLDH wurde bestimmt und gemessen wie bei Arnot *et al.* beschrieben.^[215] Das Wachstum wurde über folgende Gleichung berechnet:

$$\text{Wachstum [\%]} = \frac{OD(\text{iRBC mit Wirkstoff}) - OD(\text{iRBC mit Cycloheximid})}{OD(\text{iRBC ohne Wirkstoff}) - OD(\text{iRBC mit Cycloheximid})} \cdot 100$$

OD: optical density; Absorption bei 650 nm; iRBC: infected red blood cells; infizierte Erythrozyten

IC₅₀-Werte wurden über ein nichtlineares Regressionsmodell bestimmt.

5.4.2 Biologische Testung der Zytotoxizität

Die Testungen wurden durch Dr. H.-M. DAHSE am Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie e. V. - Hans-Knöll-Institut - durchgeführt.

² pLDH: plasmodiale Laktatdehydrogenase

Für den Zytotoxizitätsassay wurde die Zelllinie HeLa Zelllinie DSMZ ACC 57 verwendet. Die Zellen wurden 48 h auf 96-Well-Mikrotiterplatten vorinkubiert. Danach wurden die Testsubstanzen in verschiedenen Verdünnungen aufgetragen und für weitere 72 h inkubiert (37 °C, 5% CO₂). Anschließend erfolgte eine Fixierung der HeLa-Zellen mit 25 % Glutaraldehyd-Lösung und Einfärbung mit einer 0.05%igen Methylenblaulösung. Die Zellen wurden mit 0.2 ml 0.33M Salzsäure pro Vertiefung suspendiert und die optische Dichte bei einer Wellenlänge von 660 nm gemessen. Die Auswertung erfolgte mit dem Programm Magellan.

5.4.3 Antibakterielle Testungen gegen *B. sub* PY79 wt und *E. coli* AS19

Die Testungen wurden durch D. HELMECKE im Arbeitskreis von Prof. Dr. R.K. HARTMANN an der Philipps-Universität Marburg - Fachbereich Pharmazie, Pharmazeutische Chemie - durchgeführt.

Bacillus subtilis PY79 wt und *E. coli* AS19 wurden in LB-Medium bei 37 °C gezüchtet. Dazu wurden 50 mL Medium mit einer Über-Nacht-Kultur der Bakterien auf OD₆₀₀ = 0.05 geimpft und die Zellen 24 h bis zur stationären Phase wachsen gelassen. Anschließend wurden 20 mL der stationären Kultur mit 80 mL frischem vorgewärmtem LB-Medium verdünnt und die Zellen bei 37 °C unter schütteln auswachsen gelassen.

Von jedem Stamm wurden 2 x 3 mL Vorkulturen mit einer Impföse auf vorher ausgestrichenen Agarplatte angeimpft. Die Inkubation erfolgte für 6 h bei 37 °C und 220 Upm. Anschließend wurden die Testblättchen (Durchmesser: 0.5 cm) mit einer sterilen Pinzette einzeln aufgelegt, leicht angedrückt und mit den Wirkstofflösungen benetzt. Zur Vordiffusion der Substanzen in das Nährmedium blieben die präparierten Agarplatten 30 min bei 24 °C mit dem Deckel nach unten stehen. Die anschließende Inkubation erfolgte über 20 h bei 37 °C.

Zur Bestimmung der antibakteriellen Wirkung wurden die Durchmesser der Hemmhöfe ausgemessen. Dabei wurde jeweils der Durchmesser des Testblättchens abgezogen. Also Kontrolle wurde 100% DMSO verwendet.

6 *Literaturverzeichnis*

- [1] World Health Organization, *World Malaria Report 2012*, **2012**.
- [2] G. Klebe, *Wirkstoffdesign*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, **2009**.
- [3] B. Greenwood, T. Mutabingwa, *Nature* **2002**, *415*, 670–672.
- [4] D. le Sueur, B. L. Sharp, E. Gouws, S. Ngxongo, *S. Afr. Med. J.* **1996**, *86*, 936–939.
- [5] P. Martens, L. Hall, *Emerg. Infect. Dis.* **2000**, *6*, 103–109.
- [6] P. Muentener, P. Schlagenhauf, R. Steffen, *Bull. Wld. Hlth. Org.* **1999**, *77*, 560–566.
- [7] T. H. Jukes, *Naturwiss.* **1974**, *61*, 6–16.
- [8] World Health Organization, “Global Malaria Mapper,” can be found under <http://www.worldmaliareport.org/>, **2013**.
- [9] J. Schantz-Dunn, N. M. Nour, *Rev. Obs. Gynecol.* **2009**, *2*, 186–192.
- [10] S. J. Rogerson, *Adv. Exp. Med. Biol.* **2010**, *659*, 139–152.
- [11] J. Crawley, C. Chu, G. Mtove, F. Nosten, *Lancet* **2010**, *375*, 1468–81.
- [12] A. Roca-Feltrer, I. Carneiro, J. R. M. A. Schellenberg, *TM IH* **2008**, *13*, 771–783.
- [13] Robert Koch Institut, *Epidem. Bull.* **2012**, *43*, 429–440.
- [14] R. Tuteja, *FEBS J.* **2007**, *274*, 4670–4679.
- [15] V. S. Moorthy, M. F. Good, A. V. S. Hill, *Lancet* **2004**, *363*, 150–156.
- [16] R. Rosenberg, R. A. Wirtz, I. Schneider, R. Burge, *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **1990**, *84*, 209–212.
- [17] T. Ponnudurai, a H. Lensen, G. J. van Gemert, M. G. Bolmer, J. H. Meuwissen, *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **1991**, *85*, 175–80.
- [18] D. L. Medica, P. Sinnis, *Infect. Immun.* **2005**, *73*, 4363–4369.
- [19] L. M. Yamauchi, A. Coppi, G. Snounou, P. Sinnis, *Cell. Microbiol.* **2007**, *9*, 1215–1222.

- [20] A. Sturm, R. Amino, C. van de Sand, T. Regen, S. Retzlaff, A. Rennenberg, A. Krueger, J.-M. Pollok, R. Menard, V. T. Heussler, *Science* (80-.). **2006**, *313*, 1287–1290.
- [21] Centers for Disease Control and Prevention, “Malaria,” can be found under http://dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/ImageLibrary/Malaria_il.htm, **2013**.
- [22] A. Saul, *Nat. Med.* **2004**, *10*, 455–457.
- [23] J. Falisevac, *Bull. Wld. Hlth. Org.* **1974**, *50*, 159–163.
- [24] A. Stich, *Pharm. Unserer Zeit* **2009**, *38*, 508–511.
- [25] S. K. Sharma, P. K. Tyagi, K. Padhan, A. K. Upadhyay, M. A. Haque, N. Nanda, H. Joshi, S. Biswas, T. Adak, B. S. Das, et al., *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **2006**, *100*, 917–925.
- [26] A. Kumar, L. Chery, C. Biswas, N. Dubhashi, P. Dutta, V. Kumar, M. Kacchap, S. Kakati, A. Khandeparkar, D. Kour, et al., *Acta Trop.* **2012**, *121*, 246–255.
- [27] D. J. Weatherall, S. Abdalla, *Brit. Med. Bull.* **1982**, *38*, 147–151.
- [28] L. H. Miller, D. I. Baruch, K. Marsh, O. K. Doumbo, *Nature* **2002**, *415*, 673–679.
- [29] P. a Buffet, I. Safeukui, G. Deplaine, V. Brousse, V. Prendki, M. Thellier, G. D. Turner, O. Mercereau-Puijalon, *Blood* **2011**, *117*, 381–392.
- [30] T. E. Taylor, W. J. Fu, R. a Carr, R. O. Whitten, J. S. Mueller, N. G. Fosiko, S. Lewallen, N. G. Liomba, M. E. Molyneux, J. G. Mueller, *Nat. Med.* **2004**, *10*, 143–145.
- [31] World Health Organization, *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **1990**, *94*, Supplement 1, 1–90.
- [32] R. L. Anthony, M. J. Bangs, N. Hamzah, H. Basri, Purnomo, B. Subianto, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **1992**, *47*, 346–356.
- [33] E. N. L. Browne, E. Frimpong, J. Sievertsen, J. Hagen, C. Hamelmann, K. Dietz, R. D. Horstmann, G. D. Burchard, *Ann. Trop. Med. Parasitol.* **2000**, *94*, 15–22.
- [34] B. Genton, F. Al-Yaman, H. P. Beck, J. Hii, S. Mellor, A. Narara, N. Gibson, T. Smith, M. P. Alpers, *Ann. Trop. Med. Parasitol.* **1995**, *89*, 359–376.
- [35] B. Genton, F. Al-Yaman, H. P. Beck, J. Hii, S. Mellor, L. Rare, M. Ginny, T. Smith, M. P. Alpers, *Ann. Trop. Med. Parasitol.* **1995**, *89*, 377–390.
- [36] C. Boudin, V. Robert, J. P. Verhave, P. Carnevale, P. Ambroise-Thomas, *Bull. Wld. Hlth. Org.* **1991**, *69*, 199–205.

- [37] J.-F. Trape, C. Rogier, L. Konate, N. Diagne, H. Bouganali, B. Canque, F. Legros, A. Badji, G. Ndiaye, P. Ndiaye, et al., *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **1994**, *51*, 123–137.
- [38] S. Bonnet, R. E. L. Paul, C. Gouagna, I. Safeukui, J.-Y. Meunier, R. Gounoue, C. Boudin, *TM IH* **2002**, *7*, 249–256.
- [39] S. K. Ghosh, R. S. Yadav, *Indian J. Malariol.* **1995**, 32–36.
- [40] D. M. Gordon, D. R. Davis, M. Lee, C. Lambros, B. A. Harrison, R. Samuel, G. H. Campbell, M. Jegathesan, K. Selvarajan, G. E. Lewis Jr., *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **1991**, *45*, 49–56.
- [41] F. Kawamoto, Q. Liu, M. U. Ferreira, I. S. Tantular, *Parasitol. Today* **1999**, *15*, 422–426.
- [42] B. D. Cabrera, P. V. Arambulo 3rd, *Acta Trop.* **1977**, *34*, 265–279.
- [43] M. T. Al-Maktari, H. K. Bassiouny, *J. Egypt. Soc. Parasitol.* **2003**, *33*, 829–839.
- [44] K. K. G. Scopel, C. J. F. Fontes, Á. C. Nunes, M. F. Horta, É. M. Braga, *Acta Trop.* **2004**, *90*, 61–64.
- [45] M. Warren, W. E. Collins, G. M. Jeffery, J. C. Skinner, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **1975**, *24*, 749–754.
- [46] W. E. Collins, G. M. Jeffery, *Clin. Microbiol. Rev.* **2007**, *20*, 579–592.
- [47] A. J. Lysenko, A. E. Beljaev, *Bull. Wld. Hlth. Org.* **1969**, *40*, 383–394.
- [48] W. E. Collins, G. M. Jeffery, *Clin. Microbiol. Rev.* **2005**, *18*, 570–581.
- [49] J. K. Baird, A. Purnomo, S. Masbar, *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Heal.* **1990**, *21*, 541–544.
- [50] T. T. Win, K. Lin, S. Mizuno, M. Zhou, Q. Liu, M. U. Ferreira, I. S. Tantular, S. Kojima, A. Ishii, F. Kawamoto, *TM IH* **2002**, *7*, 231–239.
- [51] R. Singh, V. Jain, P. P. Singh, P. K. Bharti, T. Thomas, S. Basak, N. Singh, *TM IH* **2013**, *in press*, 1–5.
- [52] P. Jambulingam, S. S. Mohapatra, L. K. Das, P. K. Das, P. K. Rajagopalan, *Indian J. Med. Res.* **1989**, *89*, 115–116.
- [53] N. Singh, S. K. Chand, P. K. Bharti, M. P. Singh, G. Chand, A. K. Mishra, M. M. Shukla, M. M. Mahulia, R. K. Sharma, *PLoS One* **2013**, *8*, e73730.
- [54] C. a Guerra, S. I. Hay, L. S. Lucioparedes, P. W. Gikandi, A. J. Tatem, A. M. Noor, R. W. Snow, *Mal. J.* **2007**, *6*, 17.

- [55] L. Cui, A. a. Escalante, M. Imwong, G. Snounou, *Trends Parasitol.* **2003**, *19*, 220–226.
- [56] D. K. Kochar, V. Saxena, N. Singh, S. K. Kochar, S. V. Kumar, T. Study, *Emerg. Infect. Dis.* **2005**, *11*, 132–134.
- [57] M. a Beg, R. Khan, S. M. Baig, Z. Gulzar, R. Hussain, R. a Smego, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2002**, *67*, 230–232.
- [58] N. Saleri, M. Gulletta, A. Matteelli, S. Caligaris, L. R. Tomasoni, B. Antonini, F. Perandin, F. Castelli, *J. Trav. Med.* **2006**, *13*, 112–113.
- [59] S. Kumar, M. Melzer, P. Dodds, J. Watson, R. Ord, *Scand. J. Infect. Dis.* **2007**, *39*, 255–256.
- [60] J. M. Carlton, B. J. Sina, J. H. Adams, *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2011**, *5*, e1160.
- [61] C. a Guerra, R. E. Howes, A. P. Patil, P. W. Gething, T. P. Van Boeckel, W. H. Temperley, C. W. Kabaria, A. J. Tatem, B. H. Manh, I. R. F. Elyazar, et al., *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2010**, *4*, e774.
- [62] R. N. Price, E. Tjitra, C. a Guerra, S. Yeung, N. J. White, N. M. Anstey, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2007**, *77*, 79–87.
- [63] B. Singh, L. Kim Sung, A. Matusop, A. Radhakrishnan, S. S. G. Shamsul, J. Cox-Singh, A. Thomas, D. J. Conway, *Lancet* **2004**, *363*, 1017–1024.
- [64] J. Cox-Singh, T. M. E. Davis, K.-S. Lee, S. S. G. Shamsul, A. Matusop, S. Ratnam, H. a Rahman, D. J. Conway, B. Singh, *Clin. Infect. Dis.* **2008**, *46*, 165–171.
- [65] K.-S. Lee, J. Cox-Singh, B. Singh, *Mal. J.* **2009**, *8*, 73.
- [66] P. D. Crompton, S. K. Pierce, L. H. Miller, *J. Clin. Inv.* **2010**, *120*, 4168–4178.
- [67] T. L. Richie, A. Saul, *Nature* **2002**, *415*, 694–701.
- [68] J. E. Epstein, T. L. Richie, *Curr. Opin. Infect. Dis.* **2013**, *26*, 420–428.
- [69] M. F. Good, D. L. Doolan, *Immunity* **2010**, *33*, 555–566.
- [70] Robert Koch Institut, *Epidemiologisches Bulletin 20/2000, Aktualisierte Fassung Juni 2012*, **2012**.
- [71] World Health Organization, *Guidelines for Treatment of Malaria - Second Edition*, Geneva, **2010**.
- [72] M. Schlitzer, *Pharm. Unserer Zeit* **2009**, *38*, 512–520.

- [73] B. Pradines, P. Hovette, T. Fusai, H. L. Atanda, E. Baret, P. Cheval, J. Mosnier, A. Callec, J. Cren, R. Amalvict, et al., *J. Clin. Microbiol.* **2006**, *44*, 2404–2408.
- [74] World Health Organization, *Global Report on Antimalarial Drug Efficacy and Drug Resistance: 2000-2010*, **2010**.
- [75] J. K. Baird, *New Engl. J. Med* **2005**, *352*, 1565–1577.
- [76] G. Pasvol, *Infect. Dis. Clini. North Am.* **2005**, *19*, 211–240.
- [77] E. C. Jong, H. D. Nothdurft, *J. Trav. Med.* **2001**, *8*, 48–56.
- [78] H. Bukirwa, O. Lc, *Cochrane Lib.* **2012**, 1–36.
- [79] D. J. Sullivan, *Int. J. Parasitol.* **2002**, *32*, 1645–1653.
- [80] T. E. Wellems, C. V Plowe, *J. Infect. Dis.* **2001**, *184*, 770–776.
- [81] A. O. Talisuna, P. Bloland, U. D. Alessandro, *Clin. Microbiol. Rev.* **2004**, *17*, 235–254.
- [82] R. N. Price, F. Nosten, *Drug Resist. Updat.* **2001**, *4*, 187–196.
- [83] J. K. Baird, *Antimicro. Agents Chemo.* **2004**, *48*, 4075–4083.
- [84] P. Olliaro, C. Nevill, J. LeBras, P. Ringwald, P. Mussano, P. Garner, P. Brasseur, *Lancet* **1996**, *348*, 1196–1201.
- [85] B. Pradines, A. Tall, D. Parzy, A. Spiegel, T. Fusai, R. Hienne, J. F. Trape, J. C. Doury, *J. Antimicrob. Chemother.* **1998**, *42*, 333–339.
- [86] J. Zwang, P. Olliaro, H. Barennes, M. Bonnet, P. Brasseur, H. Bukirwa, S. Cohuet, U. D'Alessandro, A. Djimdé, C. Karema, et al., *Mal. J.* **2009**, *8*, 203.
- [87] J. Hwang, E. Bitarakwate, M. Pai, A. Reingold, P. J. Rosenthal, G. Dorsey, *TM IH* **2006**, *11*, 789–799.
- [88] S. Pukrittayakamee, S. Vanijanonta, A. Chantira, R. Clemens, N. J. White, *J. Infect. Dis.* **1994**, *169*, 932–935.
- [89] D. R. Hill, J. K. Baird, M. E. Parise, L. S. Lewis, E. T. Ryan, A. J. Magill, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2006**, *75*, 402–415.
- [90] J. K. Baird, I. Wiady, A. Sutanihardja, Suradi, Purnomo, H. Basri, Sekartuti, E. Ayomi, D. J. Fryauff, S. L. Hoffman, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2002**, *66*, 659–660.
- [91] G. A. Balint, *Pharmacol. Ther.* **2001**, *90*, 261–265.
- [92] R. K. Haynes, S. C. Vonwiller, B. Cao, G. Mu, M. Medica, *Acc. Chem. Res.* **2006**, *30*, 73–79.

- [93] Y. Tu, *Nat. Med.* **2011**, *17*, 1217–1220.
- [94] C. J. Woodrow, R. K. Haynes, S. Krishna, *Postgrad. Med. J.* **2005**, *81*, 71–78.
- [95] R. K. Haynes, B. Fugmann, J. Stetter, K. Rieckmann, H.-D. Heilmann, H.-W. Chan, M.-K. Cheung, W.-L. Lam, H.-N. Wong, S. L. Croft, et al., *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2136–2142.
- [96] N. Kumar, H. Zheng, *Parasitol. Res.* **1990**, *76*, 214–218.
- [97] G. Targett, C. Drakeley, M. Jawara, L. von Seidlein, R. Coleman, J. Deen, M. Pinder, T. Doherty, C. Sutherland, G. Walraven, et al., *J. Infect. Dis.* **2001**, *183*, 1254–1259.
- [98] G. Lefèvre, A. C. Marrast, H. Grueninger, *Ann. N. Y. Ac. Sci.* **2011**, *1222*, 19–29.
- [99] H. Bukirwa, C. Ja, *Cochrane Lib.* **2009**, 1–18.
- [100] J. E. Hyde, *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **2008**, *102*, 301–303.
- [101] M. K. Laufer, P. C. Thesing, N. D. Eddington, R. Masonga, F. K. Dzinjalama, S. L. Takala, T. E. Taylor, C. V Plowe, *New Engl. J. Med* **2006**, *355*, 1959–1966.
- [102] H. Bukirwa, P. Garner, C. Ja, *Cochrane Lib.* **2012**, 1–36.
- [103] I. K. Srivastava, a B. Vaidya, *Antimicro. Agents Chemo.* **1999**, *43*, 1334–1339.
- [104] S. Köhler, C. F. Delwiche, P. W. Denny, L. G. Tilney, P. Webster, R. J. Wilson, J. D. Palmer, D. S. Roos, *Science (80-.)*. **1997**, *275*, 1485–1489.
- [105] G. I. McFadden, G. G. van Dooren, *Curr. Biol.* **2004**, *14*, R514–R516.
- [106] G. I. McFadden, M. E. Reith, J. Munholland, N. Lang-Unnasch, *Nature* **1996**, *381*, 482.
- [107] M. Parsons, A. Karnataki, J. E. Feagin, A. DeRocher, *Eukar. Cell* **2007**, *6*, 1081–1088.
- [108] R. J. Wilson, P. W. Denny, P. R. Preiser, K. Rangachari, K. Roberts, A. Roy, A. Whyte, M. Strath, D. J. Moore, P. W. Moore, et al., *J. Mol. Biol.* **1996**, *261*, 155–172.
- [109] C. Y. Botté, F. Dubar, G. I. McFadden, E. Maréchal, C. Biot, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 1269–1283.
- [110] S. A. Ralph, M. C. D’Ombrain, G. I. McFadden, *Drug Resist. Updat.* **2001**, *4*, 145–151.
- [111] G. I. McFadden, D. S. Roos, *Trends Microbiol.* **1999**, *7*, 328–333.

- [112] E. L. Dahl, P. J. Rosenthal, *Antimicro. Agents Chemo.* **2007**, *51*, 3485–3490.
- [113] E. L. Dahl, P. J. Rosenthal, *Trends Parasitol.* **2008**, *24*, 279–284.
- [114] M. E. Fichera, M. K. Bhopale, D. S. Roos, *Antimicro. Agents Chemo.* **1995**, *39*, 1530–1537.
- [115] D. S. Roos, *Parasitol. Today* **1999**, *15*, 41.
- [116] M. E. Fichera, D. S. Roos, *Nature* **1997**, *390*, 407–409.
- [117] C. Y. He, M. K. Shaw, C. H. Pletcher, B. Striepen, L. G. Tilney, D. S. Roos, *EMBO J.* **2001**, *20*, 330–339.
- [118] E. L. Dahl, J. L. Shock, B. R. Shenai, J. Gut, J. L. DeRisi, P. J. Rosenthal, *Antimicro. Agents Chemo.* **2006**, *50*, 3124–3131.
- [119] C. D. Goodman, V. Su, G. I. McFadden, *Mol. Biochem. Parasitol.* **2007**, *152*, 181–191.
- [120] T. N. C. Ramya, S. Mishra, K. Karmodiya, N. Surolia, A. Surolia, *Antimicro. Agents Chemo.* **2007**, *51*, 307–316.
- [121] A. B. S. Sidhu, Q. Sun, L. J. Nkrumah, M. W. Dunne, J. C. Sacchettini, D. a Fidock, *J. Biol. Chem.* **2007**, *282*, 2494–2504.
- [122] Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG) e.V., *Empfehlungen Zur Malariavorbereitung*, München, **2013**.
- [123] P. G. Kremsner, S. Winkler, C. Brandts, S. Neifer, U. Bienzel, W. Graninger, *J. Infect. Dis.* **1994**, *169*, 467–470.
- [124] P. G. Kremsner, P. Radloff, W. Metzger, E. Wildling, B. Mordmüller, J. Philipps, L. Jenne, M. Nkeyi, J. Prada, U. Bienzle, *Antimicro. Agents Chemo.* **1995**, *39*, 1603–1605.
- [125] R. McGready, T. Cho, L. Villegas, A. Brockman, M. Van Vi, S. Looareesuwan, *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **2001**, *95*, 651–656.
- [126] M. Ramharter, S. Oyakhirome, P. Klein Klouwenberg, A. a Adégnika, S. T. Agnandji, M. a Missinou, P.-B. Matsiégui, B. Mordmüller, S. Borrmann, J. F. Kun, et al., *Clin. Infect. Dis.* **2005**, *40*, 1777–1784.
- [127] S. Baumeister, J. Wiesner, A. Reichenberg, M. Hintz, S. Bietz, O. S. Harb, D. S. Roos, M. Kordes, J. Friesen, K. Matuschewski, et al., *PLoS One* **2011**, *6*, e19334.
- [128] J. Wiesner, A. Reichenberg, S. Heinrich, M. Schlitzer, H. Jomaa, *Curr. Pharm. Des.* **2008**, *14*, 855–871.

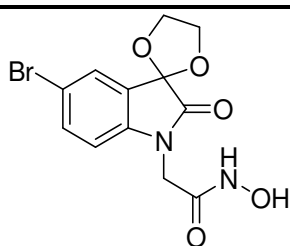
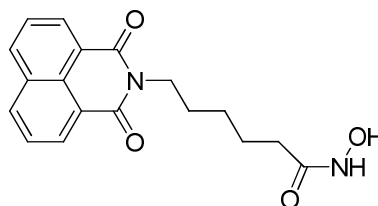
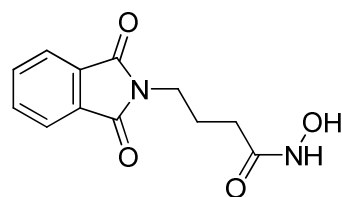
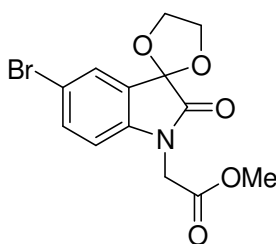
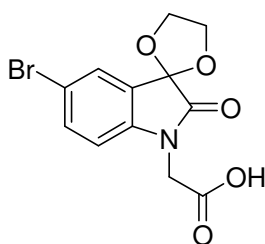
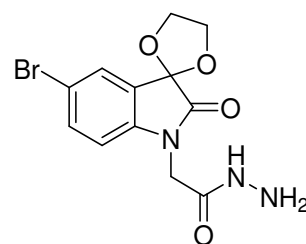
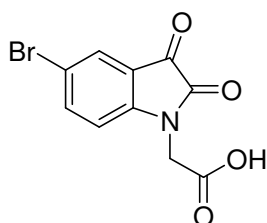
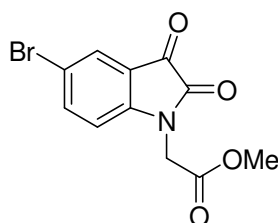
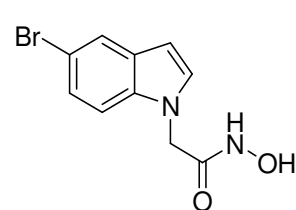
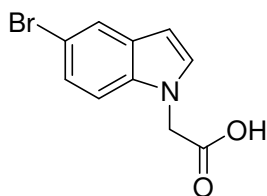
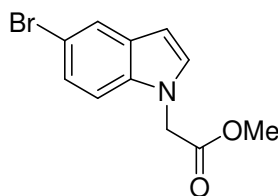
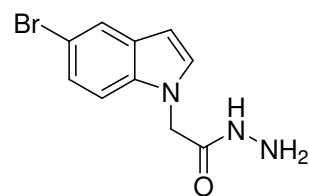
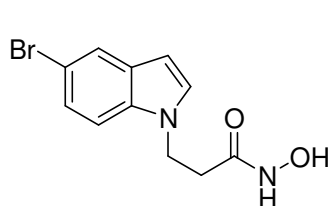
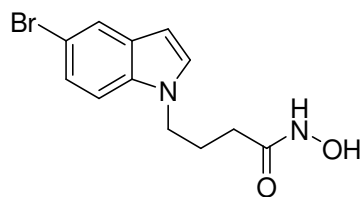
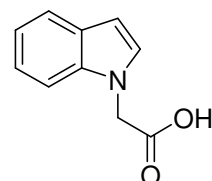
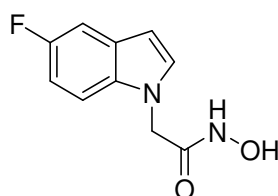
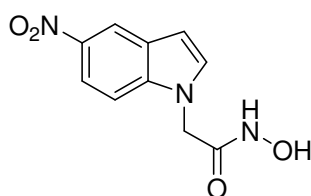
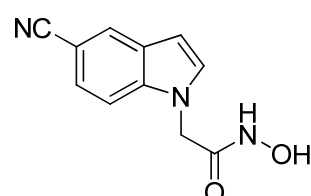
- [129] S. Borrmann, A. Adegnik, P.-B. Matsiegui, S. Issifou, A. Schindler, D. P. Mawili-Mboumba, T. Baranek, J. Wiesner, H. Jomaa, P. G. Kremsner, *J. Infect. Dis.* **2004**, *189*, 901–908.
- [130] J. Wiesner, D. Henschker, D. B. Hutchinson, E. Beck, H. Jomaa, *Antimicro. Agents Chemo.* **2002**, *46*, 2889–2894.
- [131] J. M. Adams, *J. Mol. Biol.* **1968**, *33*, 571–589.
- [132] F. Sherman, J. W. Stewart, S. Tsunasawa, *BioEssays* **1985**, *3*, 27–31.
- [133] C. Giglione, A. Boularot, T. Meinel, *Cell. Mol. Life Sci.* **2004**, *61*, 1455–1474.
- [134] D. Z. Chen, D. V Patel, C. J. Hackbarth, W. Wang, G. Dreyer, D. C. Young, P. S. Margolis, C. Wu, Z. J. Ni, J. Trias, et al., *Biochemistry* **2000**, *39*, 1256–1262.
- [135] D. Groche, A. Becker, I. Schlichting, W. Kabsch, S. Schultz, a F. Wagner, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **1998**, *246*, 342–346.
- [136] P. T. Rajagopalan, D. Pei, *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 22305–22310.
- [137] S. Ragusa, P. Mouchet, C. Lazennec, V. Dive, T. Meinel, *J. Mol. Biol.* **1999**, *289*, 1445–1457.
- [138] P. T. Rajagopalan, S. Grimme, D. Pei, *Biochemistry* **2000**, *39*, 779–790.
- [139] C. Giglione, M. Pierre, T. Meinel, *Mol. Microbiol.* **2000**, *36*, 1197–1205.
- [140] C. Giglione, T. Meinel, *Trends Plant Sci.* **2001**, *6*, 566–572.
- [141] S. Fieulaine, C. Juillan-Binard, A. Serero, F. Dardel, C. Giglione, T. Meinel, J.-L. Ferrer, *J. Biol. Chem.* **2005**, *280*, 42315–42324.
- [142] Z. Yuan, J. Trias, R. J. White, *Drug Discov. Today* **2001**, *6*, 954–961.
- [143] D. Pei, *Expert Opin. Ther. Targets* **2001**, *5*, 23–40.
- [144] T. Meinel, *Parasitol. Today* **2000**, *16*, 165–168.
- [145] C. Giglione, A. Serero, Á. Pierre, B. Boisson, *EMBO J.* **2000**, *19*, 5916–5929.
- [146] A. Serero, C. Giglione, A. Sardini, J. Martinez-Sanz, T. Meinel, *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 52953–52963.
- [147] M. D. Lee, C. Antczak, Y. Li, F. M. Sirotnak, W. G. Bornmann, D. a Scheinberg, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **2003**, *312*, 309–315.
- [148] M. D. Lee, Y. She, M. J. Soskis, C. P. Borella, J. R. Gardner, P. A. Hayes, B. M. Dy, M. L. Heaney, M. R. Philips, W. G. Bornmann, et al., *J. Clin. Invest.* **2004**, *114*, 1107–1116.

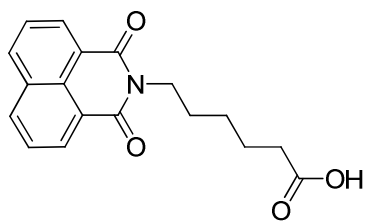
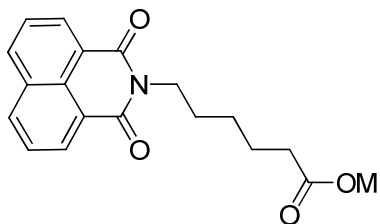
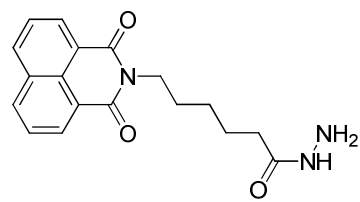
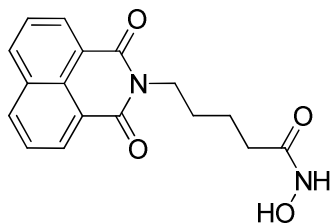
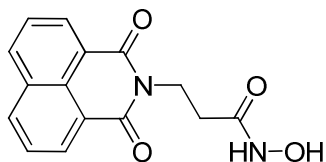
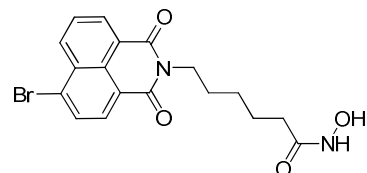
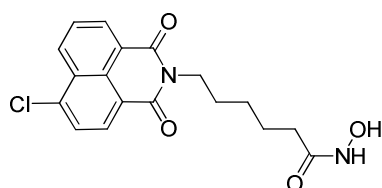
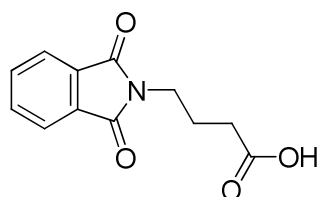
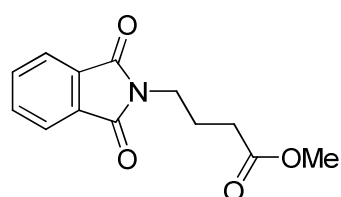
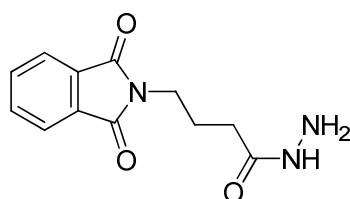
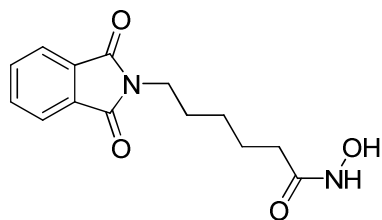
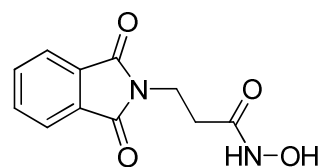
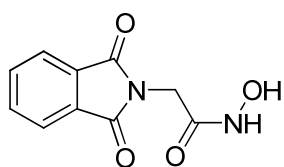
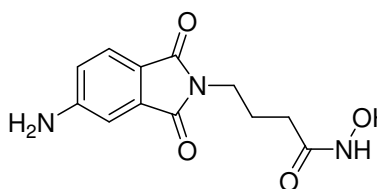
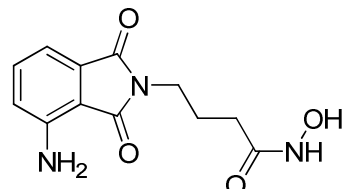
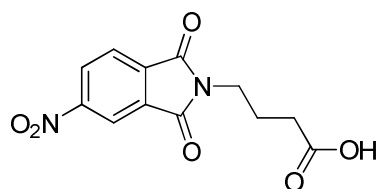
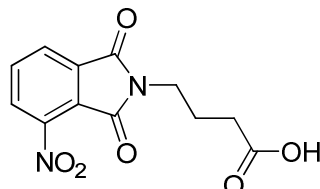
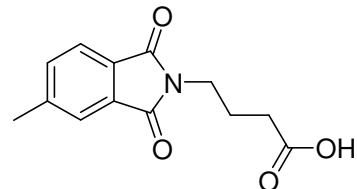
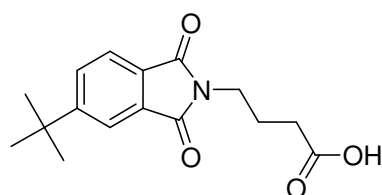
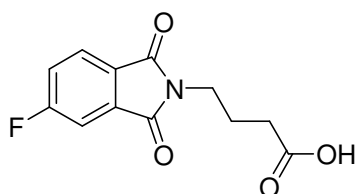
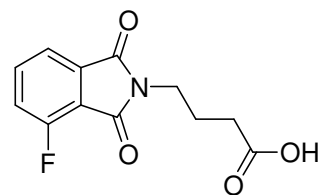
- [149] Y. Xu, L. T. Lai, J. L. Gabrilove, D. a Scheinberg, *Clin. Cancer Res.* **1998**, *4*, 171–176.
- [150] Y. Xu, D. a Scheinberg, *Clin. Cancer Res.* **1995**, *1*, 1179–1187.
- [151] S. Escobar-Alvarez, Y. Goldgur, G. Yang, O. Ouerfelli, Y. Li, D. a Scheinberg, *J. Mol. Biol.* **2009**, *387*, 1211–1228.
- [152] A. Becker, I. Schlichting, W. Kabsch, D. Groche, S. Schultz, V. A. F. Wagner, *Nat. Struct. Biol.* **1998**, *5*, 1053–1058.
- [153] J. J. Gordon, B. K. Kelly, G. A. Miller, *Nature* **1962**, *195*, 701–702.
- [154] S. Fieulaine, A. Boularot, I. Artaud, M. Desmadril, F. Dardel, T. Meinnel, C. Giglione, *PLoS Biol.* **2011**, *9*, e1001066.
- [155] G. S. Van Aller, R. Nandigama, C. M. Petit, W. E. DeWolf, C. J. Quinn, K. M. Aubart, M. Zalacain, S. B. Christensen, R. a Copeland, Z. Lai, *Biochemistry* **2005**, *44*, 253–260.
- [156] V. Bracchi-Ricard, K. T. Nguyen, Y. Zhou, P. T. Rajagopalan, D. Chakrabarti, D. Pei, *Arch. Biochem. Biophys.* **2001**, *396*, 162–170.
- [157] J. Wiesner, S. Sanderbrand, B. Altincicek, E. Beck, H. Jomaa, *Trends Parasitol.* **2001**, *17*, 7–8.
- [158] A. Kumar, K. T. Nguyen, S. Srivathsan, B. Ornstein, S. Turley, I. Hirsh, D. Pei, W. G. J. Hol, *Structure* **2002**, *10*, 357–367.
- [159] K. M. Huntington, T. Yi, Y. Wei, D. Pei, *Biochemistry* **2000**, *39*, 4543–4551.
- [160] D. Chen, C. Hackbarth, Z. J. Ni, C. Wu, W. Wang, R. Jain, Y. He, K. Bracken, B. Weidmann, D. V Patel, et al., *Antimicro. Agents Chemo.* **2004**, *48*, 250–261.
- [161] H. K. Smith, R. P. Beckett, J. M. Clements, S. Doel, S. P. East, S. B. Launchbury, L. M. Pratt, Z. M. Spavold, W. Thomas, R. S. Todd, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 3595–3599.
- [162] C. S. Osborne, G. Neckermann, E. Fischer, R. Pecanka, D. Yu, K. Manni, J. Goldovitz, K. Amaral, J. Dzink-Fox, N. S. Ryder, *Antimic. agents and chemother.* **2009**, *53*, 3777–3781.
- [163] J. E. Ross, N. E. Scangarella-Oman, L. a Miller, H. S. Sader, R. N. Jones, *J. Clin. Microbiol.* **2011**, *49*, 3928–3930.
- [164] A. Hillebrecht, Modellierung von Metalloenzymen: 3D-QSAR-Untersuchungen an Carboanhydrase-Isoenzymen Und Virtuelles Screening Nach Peptiddeformylase-Inhibitoren, Philipps-Universität Marburg, **2007**.

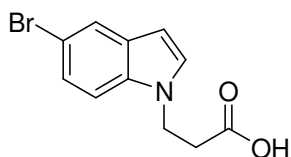
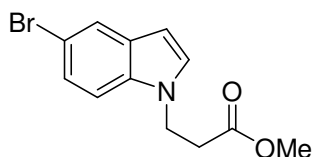
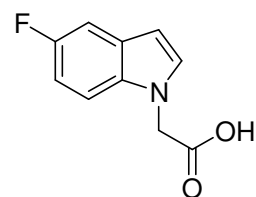
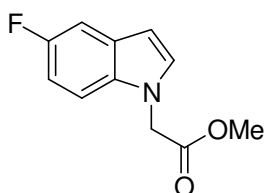
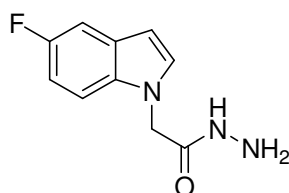
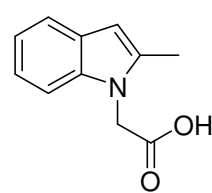
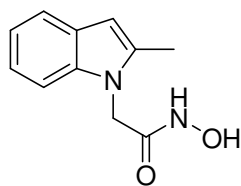
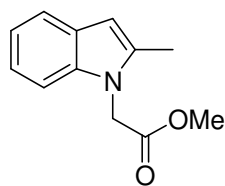
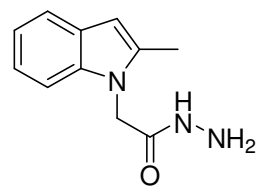
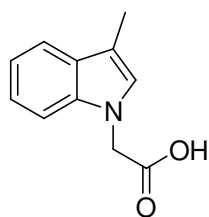
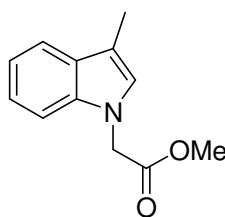
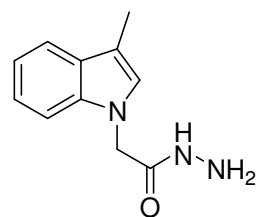
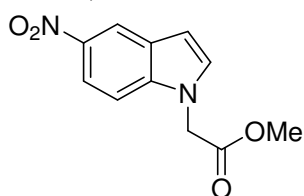
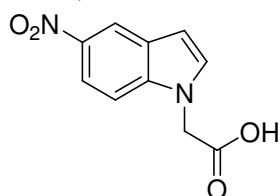
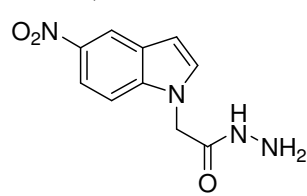
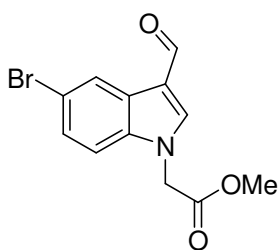
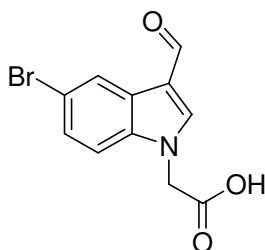
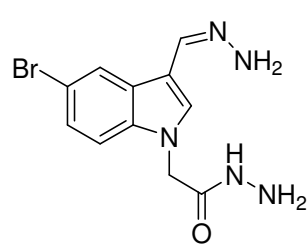
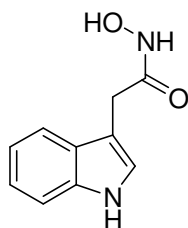
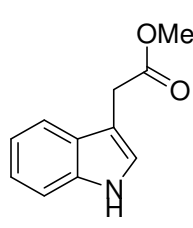
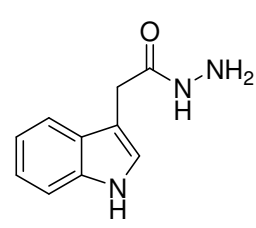
- [165] K. W. Johnson, D. Lofland, H. E. Moser, *Curr. Drug Targets. Infect. Disord.* **2005**, 5, 39–52.
- [166] G. H. Su, T. A. Sohn, B. Ryu, S. E. Kern, *Cancer Res.* **2000**, 60, 3137–3142.
- [167] S. G. Gray, T. J. Ekström, *Exp. Cell Res.* **2001**, 262, 75–83.
- [168] T. Kouzarides, *Curr. Opin. Genet. Dev.* **1999**, 9, 40–48.
- [169] S. Y. Archer, R. A. Hodin, *Curr. Opin. Genet. Dev.* **1999**, 9, 171–174.
- [170] W. D. Cress, E. Seto, *J. Cell. Physiol.* **2000**, 184, 1–16.
- [171] E. Bresnick, N. H. Colburn, H. C. Pitot, U. Mahlknecht, O. G. Ottmann, D. Hoelzer, *Mol. Carcinog.* **2000**, 271, 268–271.
- [172] M. H. Kuo, C. D. Allis, *BioEssays* **1998**, 20, 615–626.
- [173] M. S. Finnin, J. R. Donigian, A. Cohen, V. M. Richon, R. A. Rifkind, P. A. Marks, R. Breslow, N. P. Pavletich, *Nature* **1999**, 401, 188–193.
- [174] J. S. Strobl, M. Cassell, S. M. Mitchell, C. M. Reilly, D. S. Lindsay, *J. Parasitol.* **2007**, 93, 694–700.
- [175] H. Hruby, Splitomicin-Derivate Als Hemmstoffe NAD⁺ Abhängiger Histon-Deacetylasen, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, **2006**.
- [176] P. Ciceri, F. W. J. Demnitz, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 389–390.
- [177] S. Petit, Y. Duroc, V. Larue, C. Giglione, C. Léon, C. Soulama, A. Denis, F. Dardel, T. Meinel, I. Artaud, *ChemMedChem* **2009**, 4, 261–275.
- [178] G. Höfle, W. Steglich, H. Vorbrüggen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, 17, 569–583.
- [179] J. C. Sheehan, G. P. Hess, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 77, 1067–1068.
- [180] W. König, R. Geiger, *Chem. Ber.* **1970**, 103, 2034–2040.
- [181] W. Langenbeck, *Chem. Ber.* **1928**, 61, 942–947.
- [182] S. Shatzmiller, S. Bercovici, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 1992, 997–1004.
- [183] E. Guénin, M. Monteil, N. Bouchemal, T. Prangé, M. Lecouvey, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2007, 3380–3391.
- [184] T. H. Lambert, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 426–427.
- [185] H. Li, Z. Jiang, X. Wang, C. Zheng, *Synth. Comm.* **2006**, 36, 1933–1940.

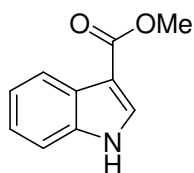
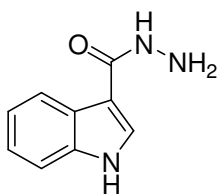
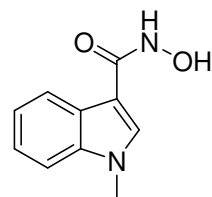
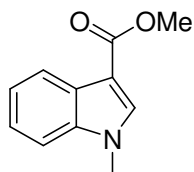
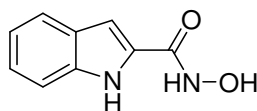
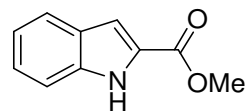
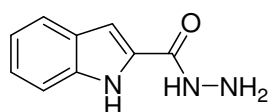
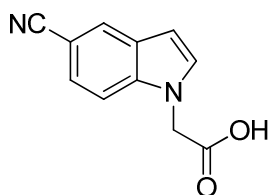
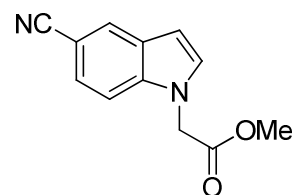
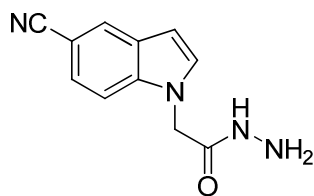
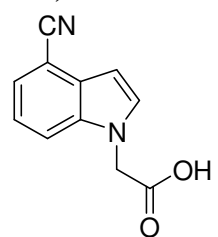
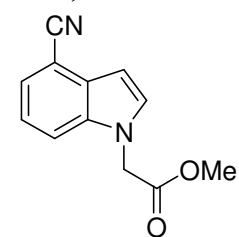
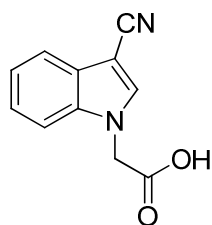
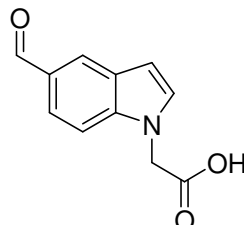
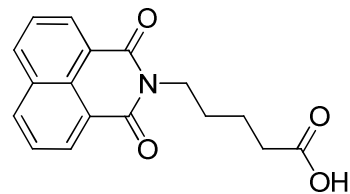
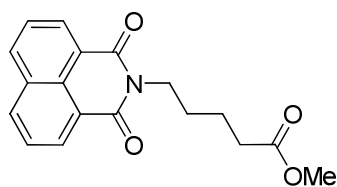
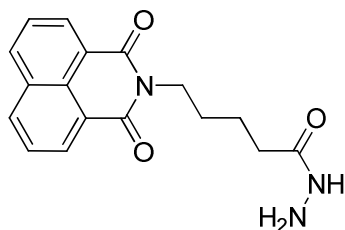
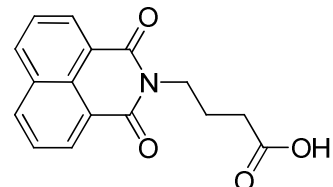
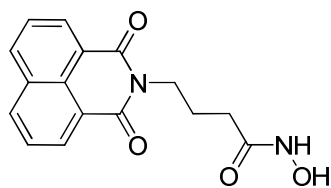
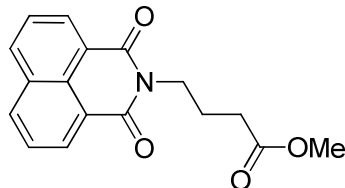
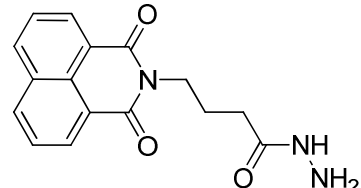
- [186] A. J. Moro, P. J. Cywinski, S. Körsten, G. J. Mohr, *Chem. Comm.* **2010**, 46, 1085–1087.
- [187] W. Langenbeck, *Chem. Berichte* **1928**, 61, 944.
- [188] J. Feng, K. Jin, H. Zhu, X. Zhang, L. Zhang, J. Liu, W. Xu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 5863–5869.
- [189] I. F. Luscher, C. H. Schneider, *Hel. Chim. Acta* **1983**, 66, 602–605.
- [190] H. Challa, M. L. Styers, S. A. Woski, *Org. Lett.* **1999**, 1, 1639–1641.
- [191] A. Boularot, C. Giglione, S. Petit, Y. Duroc, R. A. De Sousa, T. Cresteil, I. Artaud, T. Meinel, *J. Med. Chem.* **2007**, 20, 10–20.
- [192] L. Demange, D. Boeglin, A. Moulin, D. Mousseaux, J. Ryan, G. Berge, *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 1939–1957.
- [193] M. Bernart, W. H. Gerwick, *Phytochem.* **1990**, 29, 3697–3698.
- [194] K. Yamazaki, Y. Nakamura, Y. Kondo, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6011–6019.
- [195] D. Kumar, N. M. Kumar, B. Noel, K. Shah, *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 55, 432–438.
- [196] Y. Nakao, K. S. Kanyiva, S. Oda, T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8146–8147.
- [197] S. Olgen, E. Akaho, D. Nebioglu, *Eur. J. Med. Chem.* **2001**, 36, 747–770.
- [198] B. J. Stokes, H. Dong, B. E. Leslie, A. L. Pumphrey, T. G. Driver, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 7500–7501.
- [199] I. H. Hall, M. Chapman, P. J. Voorstad, H. Cocolas, *J. Pharm. Sci.* **1984**, 73, 956–961.
- [200] A. Takács, P. Ács, L. Kollár, *Tetrahedron* **2008**, 64, 983–987.
- [201] X. Cao, Y. Wu, K. Liu, X. Yu, B. Wu, H. Wu, Z. Gong, T. Yi, *J. Mater. Chem.* **2012**, 22, 2650–2657.
- [202] C. Wang, X. Pan, H. Liu, Z. Fu, X. Wei, L.-X. Yang, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 3657–3662.
- [203] M.-H. David-Cordonnier, M.-P. Hildebrand, B. Baldeyrou, A. Lansiaux, C. Keuser, K. Benzschawel, T. Lemster, U. Pindur, *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, 42, 752–771.

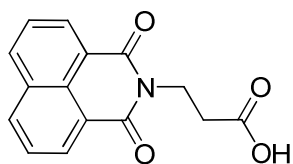
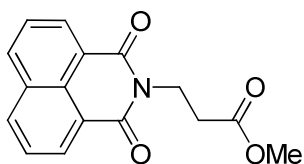
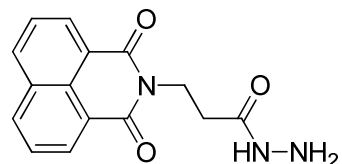
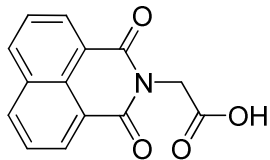
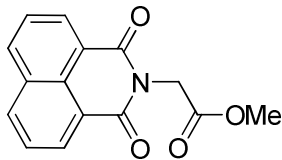
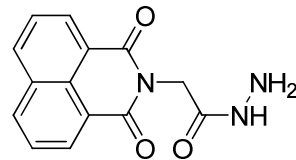
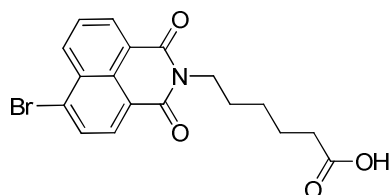
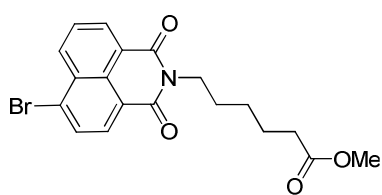
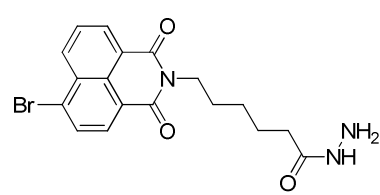
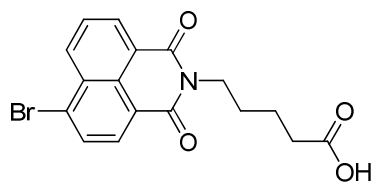
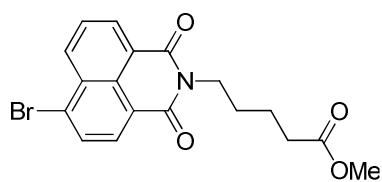
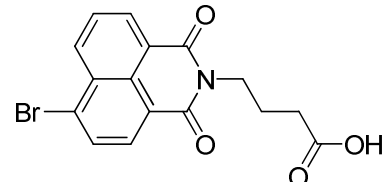
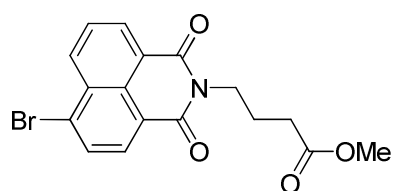
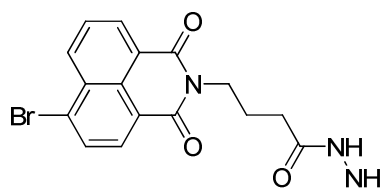
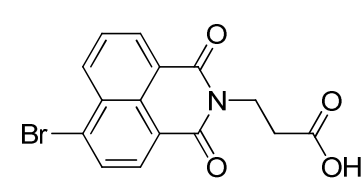
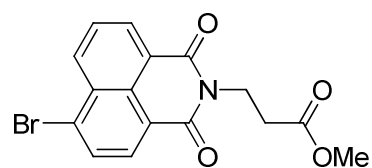
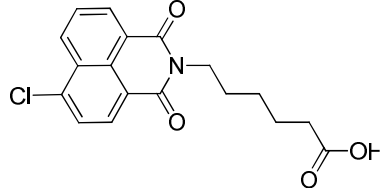
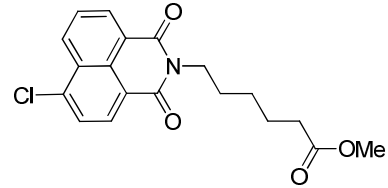
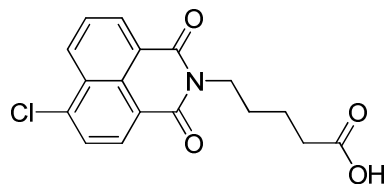
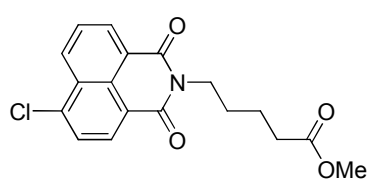
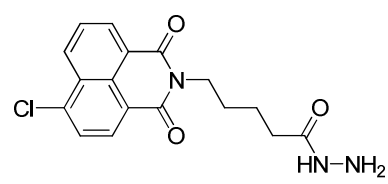
- [204] S. W. Remiszewski, L. C. Sambucetti, P. Atadja, K. W. Bair, W. D. Cornell, M. A. Green, K. L. Howell, M. Jung, P. Kwon, N. Trogani, et al., *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 753–757.
- [205] J. C. Richards, I. D. Spenser, *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 2810–2810.
- [206] R. A. Turner, *J. Am. Chem.* **1953**, *7*, 2388–2390.
- [207] J. Lykkeberg, *Acta Chem. Scan.* **1978**, *B 32*, 56–60.
- [208] A. Enzmann, M. Eckert, W. Ponikwar, K. Polborn, S. Schneiderbauer, M. Beller, W. Beck, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, *2004*, 1330–1340.
- [209] P. Dawar, M. Bhagavan Raju, R. a. Ramakrishna, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4262–4265.
- [210] V. Kvita, H. Zweifel, G. Greber, *3- and 4-Azidophthalic Acid Derivates*, **1981**, U.S. Patent 4,250,096.
- [211] K.-S. Ko, G. Park, Y. Yu, N. L. Pohl, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5381–5384.
- [212] G. M. Ross, I. L. Shamovsky, S. Marone, D. F. Weaver, R. J. Riopelle, *Method of Inhibiting Binding of Nerve Growth Factor to P75(NTR) Receptor*, **2002**, U.S. Patent 6,468,990 B1.
- [213] H. Gilch, L. Bottenbruch, W. Zecher, R. Merten, K. H. Hermann, *Verfahren Zur Herstellung von Phthalimido-N-Carbonsäuren*, **1971**, U.S. Patent 1770416.
- [214] M. T. Makler, J. M. Ries, J. A. Williams, J. E. Bancroft, R. C. Piper, B. L. Gibbins, D. J. Hinrichs, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **1993**, *48*, 739–741.
- [215] D. E. Arnot, D. R. Cavanagh, E. J. Remarque, A. M. Creasey, M. P. K. Sowa, W. D. Morgan, A. a Holder, S. Longacre, A. W. Thomas, *Clin. Vaccine Immunol.* **2008**, *15*, 1345–1355.
- [216] W. Trager, J. B. Jensen, *Science (80-.)*. **1976**, *193*, 673–675.

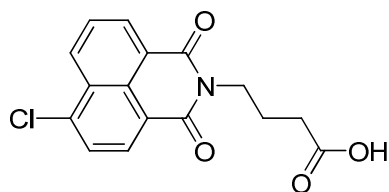
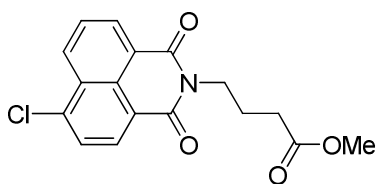
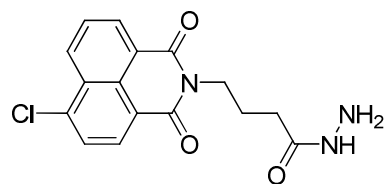
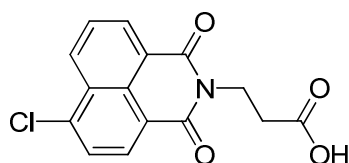
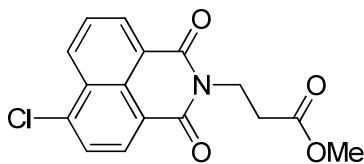
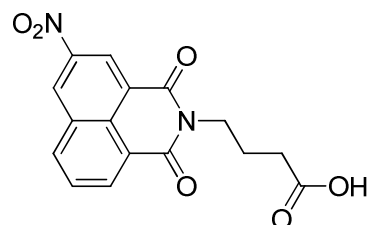
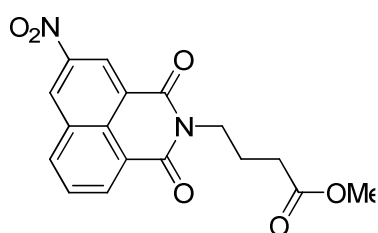
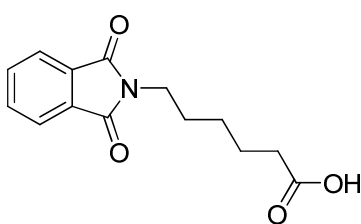
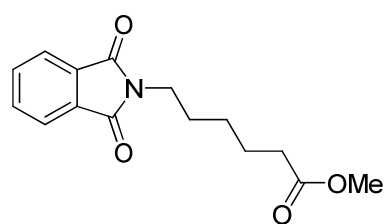
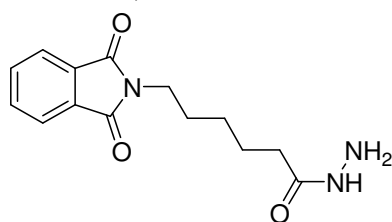
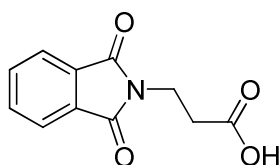
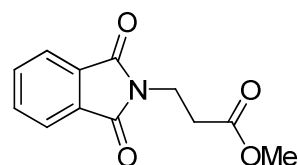
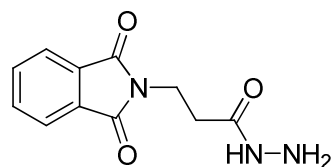
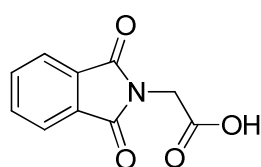
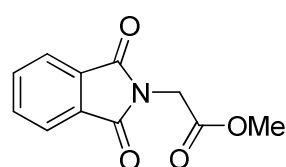
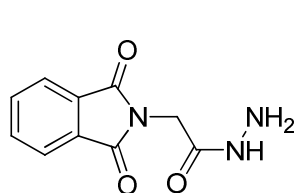
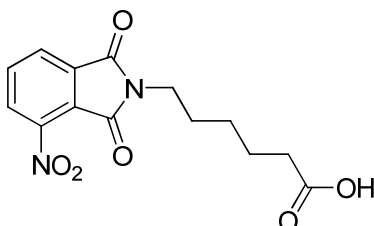
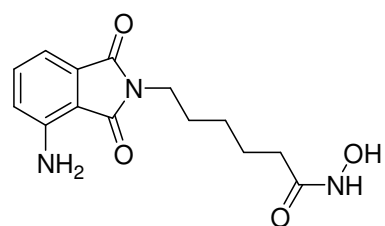
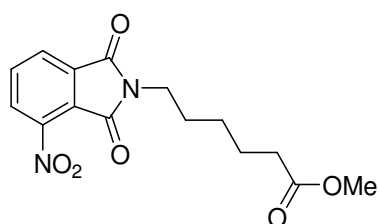
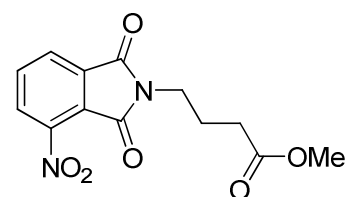
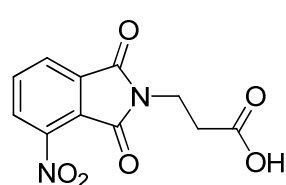
Anhang**Strukturverzeichnis****23, Schl-25115****28, Schl-25039****29, Schl-25045****34, Schl-25120****35, Schl-25108****36, Schl-25210****38, Schl-25063****39, Schl-25061****44, Schl-25099****45, Schl-25091****46, Schl-25106****47, Schl-25180****48, Schl-25113****49, Schl-25118****50, Schl-25364****51, Schl-25159****52, Schl-25272****53, Schl-25245**

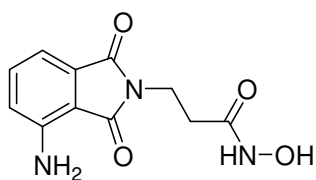
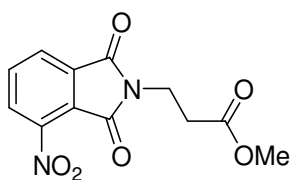
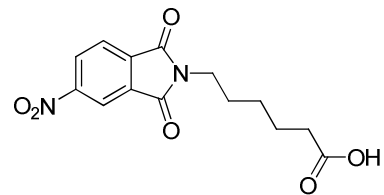
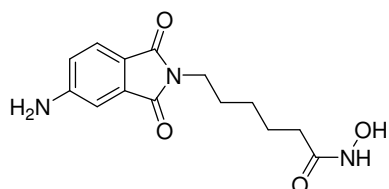
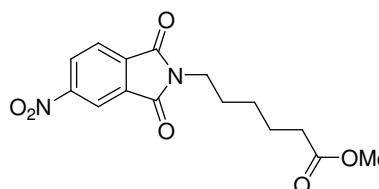
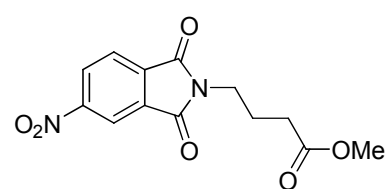
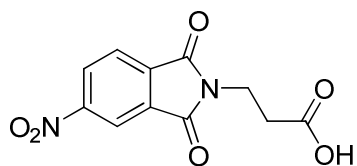
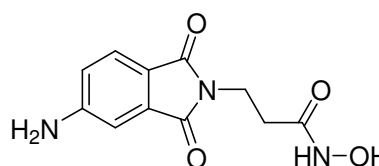
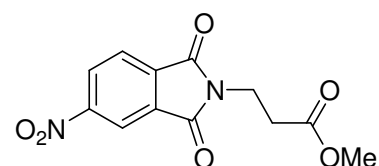
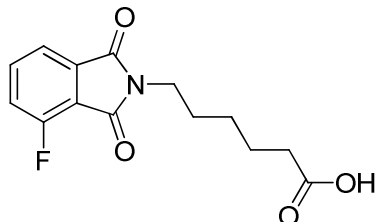
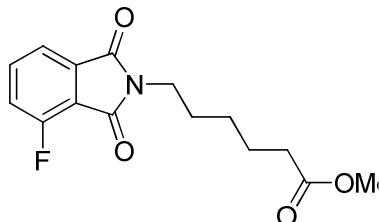
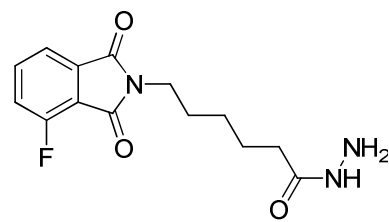
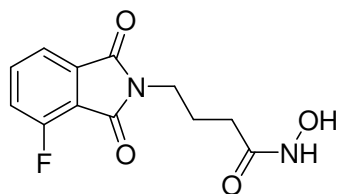
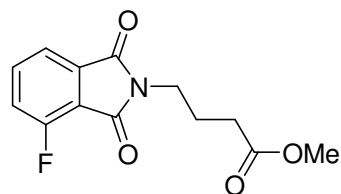
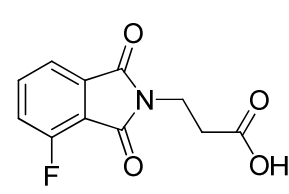
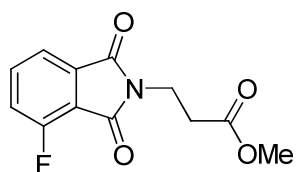
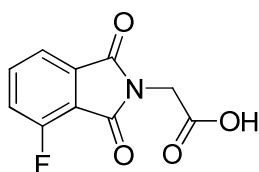
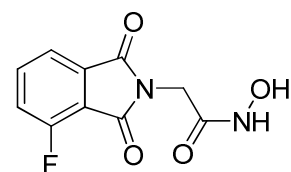
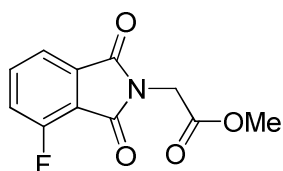
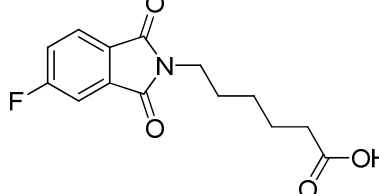
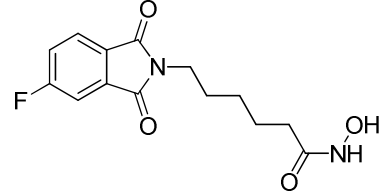
**56, Schl-25033****58, Schl-25131****59, Schl-25181****60, Schl-25142****62, Schl-25137****63, Schl-25183****64, Schl-25182****67, Schl-25012****68, Schl-25030****69, Schl-25068****71, Schl-25055****72, Schl-25052****73, Schl-25053****74, Schl-25178****75, Schl-25161****76, Schl-25157****77, Schl-25147****78, Schl-25188****79, Schl-25237****80, Schl-25193****81, Schl-25166**

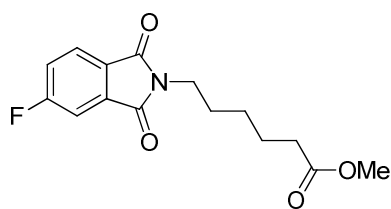
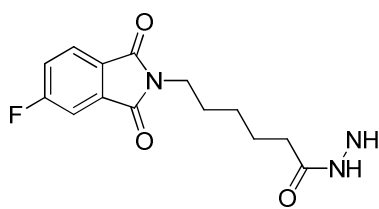
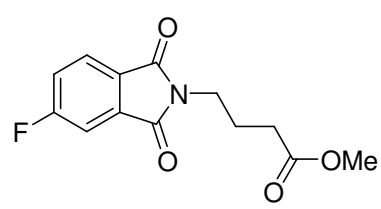
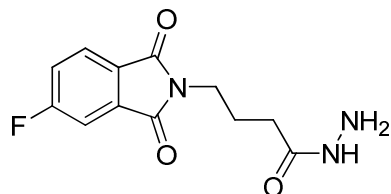
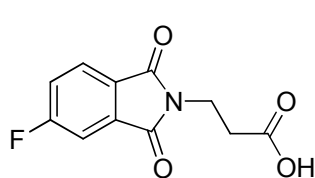
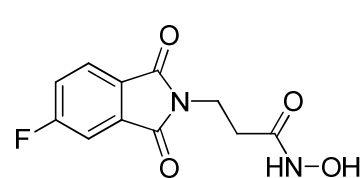
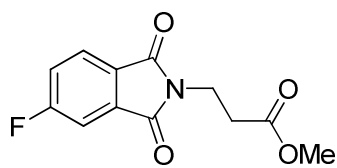
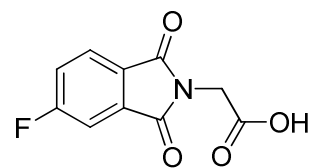
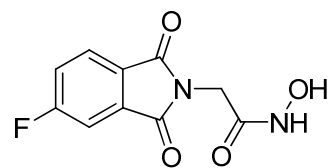
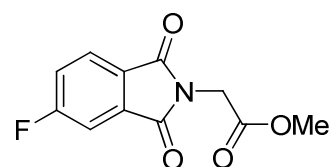
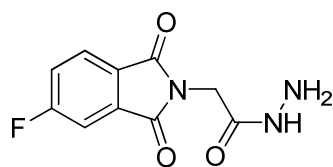
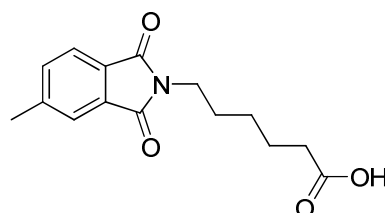
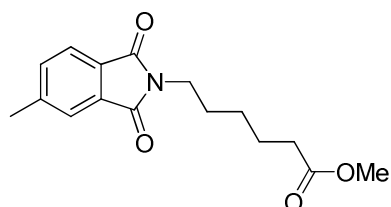
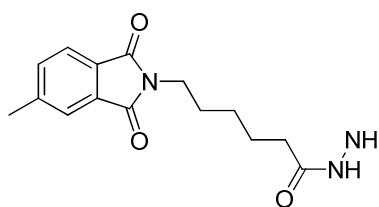
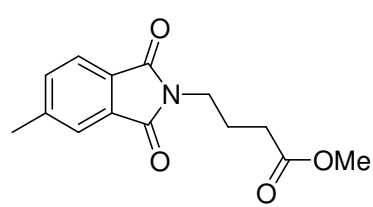
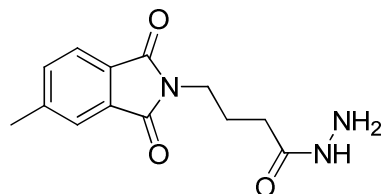
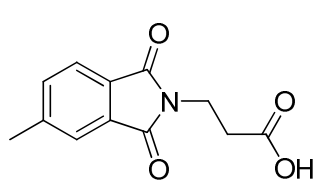
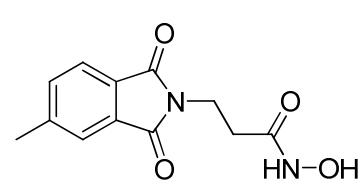
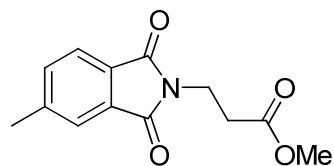
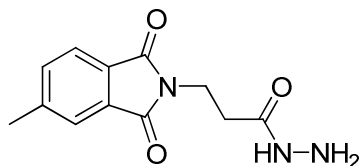
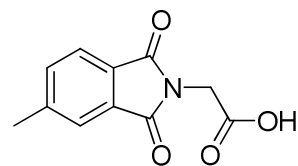
**82, Schl-25112****83, Schl-25114****85, Schl-25149****86, Schl-25249****87, Schl-25256****88, Schl-25153****89, Schl-25160****90, Schl-25186****91, Schl-25215****92, Schl-25154****93, Schl-25170****94, Schl-25216****95, Schl-25184****96, Schl-25187****97, Schl-25214****98, Schl-25195****99, Schl-25203****100, Schl-25221****101, Schl-25173****102, Schl-25209****103, Schl-25228**

**104, Schl-25242****105, Schl-25257****106, Schl-25200****107, Schl-25201****108, Schl-25175****109, Schl-25241****110, Schl-25266****111, Schl-25235****112, Schl-25246****113, Schl-25265****114, Schl-25293****115, Schl-25354****116, Schl-25372****117, Schl-25236****118, Schl-25117****120, Schl-25140****121, Schl-25217****122, Schl-25109****123, Schl-25133****124, Schl-25132****125, Schl-25218**

**126, Schl-25110****128, Schl-25134****129, Schl-25251****130, Schl-25111****131, Schl-25135****132, Schl-25252****133, Schl-25150****134, Schl-25167****135, Schl-25289****136, Schl-25274****137, Schl-25281****138, Schl-25275****139, Schl-25280****140, Schl-25285****141, Schl-25276****142, Schl-25282****143, Schl-25148****144, Schl-25163****145, Schl-25261****146, Schl-25277****147, Schl-25283**

**148, Schl-25262****149, Schl-25269****150, Schl-25279****151, Schl-25263****152, Schl-25278****153, Schl-25303****154, Schl-25315****155, Schl-25044****157, Schl-25145****158, Schl-25146****159, Schl-25042****161, Schl-25129****162, Schl-25130****163, Schl-25043****165, Schl-25143****166, Schl-25376****167, Schl-25207****169, Schl-25243****170, Schl-25231****172, Schl-25156****173, Schl-25205**

**175, Schl-25238****176, Schl-25227****177, Schl-25206****179, Schl-25239****180, Schl-25230****182, Schl-25172****183, Schl-25208****185, Schl-25244****186, Schl-25234****187, Schl-25306****188, Schl-25335****189, Schl-25397****190, Schl-25189****191, Schl-25190****192, Schl-25305****193, Schl-25324****194, Schl-25304****196, Schl-25346****197, Schl-25323****198, Schl-25318****200, Schl-25350**

**201, Schl-25322****202, Schl-25390****203, Schl-25197****204, Schl-25395****205, Schl-25317****207, Schl-25349****208, Schl-25321****209, Schl-25316****211, Schl-25327****212, Schl-25319****213, Schl-25394****214, Schl-25302****215, Schl-25313****216, Schl-25385****217, Schl-25196****218, Schl-25393****219, Schl-25301****221, Schl-25326****222, Schl-25311****223, Schl-25392****224, Schl-25300**

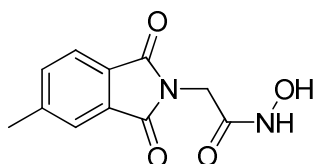
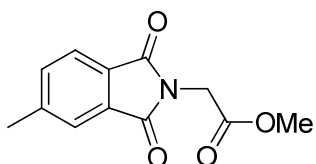
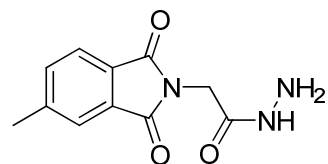
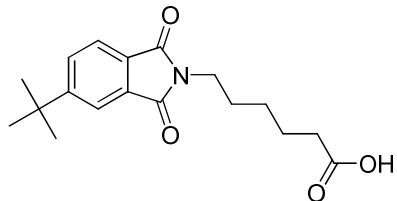
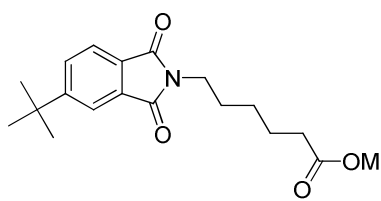
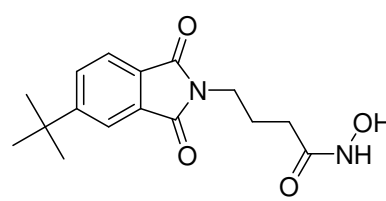
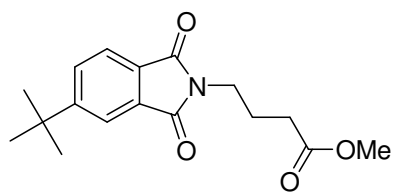
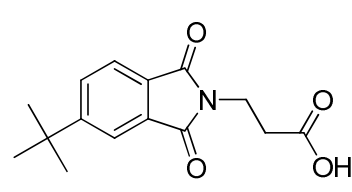
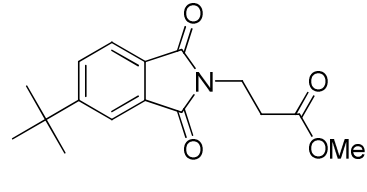
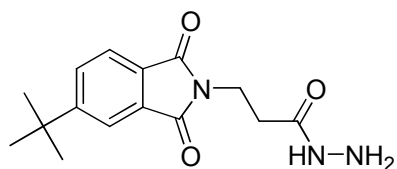
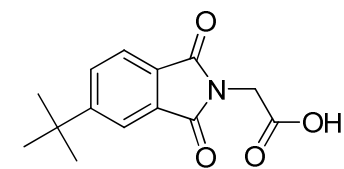
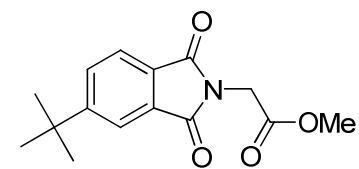
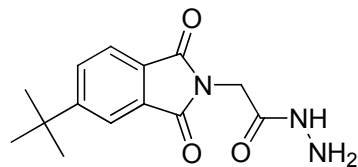
**226, Schl-25325****227, Schl-25309****228, Schl-25391****229, Schl-25353****230, Schl-25360****232, Schl-25264****233, Schl-25255****234, Schl-25352****235, Schl-25357****236, Schl-25399****237, Schl-25351****238, Schl-25356****239, Schl-25398**

Tabelle 21: Übersicht über sämtliche Ergebnisse der biologischen Testungen.

Substanz	Wachstumsinhibition <i>P. falciparum</i> 144 h		IC ₅₀ [μM]	CC ₅₀ [μM]	SI (CC ₅₀ /IC ₅₀)	Wachstumsinhibition Hemmhof Ø [cm]	
	1 μM [%]	10 μM [%]				<i>E. coli</i> AS19	<i>B. sub</i> PY79
3 Clindamycin	97.0	99.0	<0.01	>117.65	>11765	2.00	3.00
18 Actinonin	71.0	98.0	0.23	>129.70	>563.91	3.00	2.50
23 Schl-25115	78.2	99.1	0.02	85.68	4284	2.00	0.50
28 Schl-25039	89.1	99.2	0.17	10.11	59.47	0.00	1.30
29 Schl-25045	50.7	98.4	0.07	>201.43	>2877.57	0.30	0.00
34 Schl-25120	32.8	87.3	1.675	>146.14	>87.25	0.00	0.20
35 Schl-25108	35.5	89.1	1.449	>152.38	>105.16	0.00	0.30
36 Schl-25210	1.9	15.3	>>10	>146.14	>>14.61	0.00	0.20
38 Schl-25063	1.5	2.4	>>10	>176.02	>>17.60	0.30	0.40
39 Schl-25061	0.3	0.0	>>10	108.36	>10.84	0.90	1.00
44 Schl-25099	75.3	94.6	0.6265	52.03	83.05	1.00	2.30
45 Schl-25091	28.4	90.6	2.06	>196.79	>95.58	0.30	0.40
46 Schl-25106	56.8	80.2	0.7814	>186.49	>238.66	0.40	0.60
47 Schl-25180	2.7	0.7	>>10	>186.49	>>18.65	0.00	0.90
48 Schl-25113	1.3	38.3	16.83	19.43	1.15	1.20	1.30
49 Schl-25118	0.0	3.9	>>10	40.05	>4.01	1.40	1.70
50 Schl-25364	11.3	15.5	>>10	>285.42	>>28.54	0.00	0.00
51 Schl-25159	5.1	78.7	2.436	158.03	13.51	1.50	0.20
52 Schl-25272	22.8	97.1	3.02	71.43	23.65	2.10	0.40
53 Schl-25245	0.0	0.0	>>10	>232.33	>>23.23	1.50	0.00
56 Schl-25033	6.5	4.8	>>10	>160.60	>>16.06	0.20	0.50
58 Schl-25131	0.0	2.1	>>10	>153.68	>>15.37	0.30	0.00
59 Schl-25181	2.5	30.1	24.18	116.18	4.80	0.00	0.00
60 Schl-25142	12.2	96.1	8.36	17.93	2.14	1.80	0.40
61 Schl-25133	10.1	25.5	>>10	87.50	>8.75	1.70	1.60

62 Schl-25137	3.9	6.0	>>10	19.35	>1.94	1.40	2.60
63 Schl-25183	9.7	89.9	3.21	25.42	7.92	0.60	0.80
64 Schl-25182	8.2	93.3	3.13	28.27	9.03	1.00	1.00
67 Schl-25012	43.0	97.2	1.22	>214.39	>175.30	0.20	0.00
68 Schl-25030	1.5	86.2	3.97	>202.22	>50.96	0.20	0.00
69 Schl-25068	6.2	62.7	6.99	>202.22	>28.93	0.00	0.00
71 Schl-25055	12.2	91.2	5.64	80.35	14.24	0.20	0.00
72 Schl-25052	37.0	85.8	1.60	>213.48	>133.43	0.20	0.00
73 Schl-25053	21.4	15.4	>>10	>227.09	>>22.71	0.30	0.00
74 Schl-25178	0.0	0.0	>>10	189.93	>18.99	0.00	0.00
75 Schl-25161	0.0	0.0	>>10	175.12	>17.51	0.20	0.00
76 Schl-25157	16.1	23.0	>>10	>179.71	>>17.97	0.40	0.00
77 Schl-25147	2.9	0.0	>>10	>179.71	>>17.97	0.30	0.00
78 Schl-25188	1.7	3.1	>>10	>202.22	>>20.22	0.30	0.00
79 Schl-25237	5.1	3.6	>>10	>172.81	>>17.28	0.00	0.30
80 Schl-25193	0.0	9.6	>>10	>199.04	>>19.90	0.00	0.00
81 Schl-25166	4.7	11.7	>>10	>199.04	>>19.90	0.00	0.00
82 Schl-25112	1.5	n.d. ^a	>>10	>186.49	>>18.65	0.30	0.50
83 Schl-25114	42.2	n.d. ^a	>>10	146.03	>14.60	0.50	0.10
85 Schl-25149	0.0	0.0	>>10	>258.84	>>25.88	0.60	1.90
86 Schl-25249	0.0	0.0	>>10	>241.31	>>24.13	0.20	0.00
87 Schl-25256	0.0	0.0	>>10	>241.31	>>24.13	0.20	0.00
88 Schl-25153	5.9	4.8	>>10	>264.26	>>26.43	0.00	0.00
89 Schl-25160	4.8	23.6	>>10	>244.82	>>24.48	0.50	0.00
90 Schl-25186	4.2	23.3	>>10	>246.01	>>24.60	0.00	0.00
91 Schl-25215	19.0	79.0	4.200	>246.01	>58.574	0.50	0.30
92 Schl-25154	4.5	0.0	>>10	>264.26	>>26.43	0.00	0.00

93 Schl-25170	0.0	11.5	>>10	225.84	>22.58	0.00	0.00
94 Schl-25216	0.0	0.0	>>10	>246.01	>>24.60	0.30	0.00
95 Schl-25184	5.9	16.8	>>10	>227.09	>>22.71	0.20	0.00
96 Schl-25187	4.0	12.7	>>10	>227.09	>>22.71	0.40	0.00
97 Schl-25214	24.0	85.0	2.834	>213.48	>75.328	0.00	0.00
98 Schl-25195	3.1	0.0	>>10	>168.85	>>16.89	0.00	0.00
99 Schl-25203	20.0	30.7	>>10	>177.25	>>17.73	0.50	0.30
100 Schl-25221	0.0	0.0	>>10	29.02	>2.90	0.00	0.00
101 Schl-25173	9.4	6.4	>>10	>262.88	>>26.29	0.00	0.20
102 Schl-25209	1.2	0.7	>>10	>264.26	>>26.43	0.40	0.00
103 Schl-25228	11.0	63.0	5.210	>264.26	>50.722	0.00	0.00
104 Schl-25242	15.9	22.8	>>10	212.92	>>21.29	0.00	0.00
105 Schl-25257	0.0	2.1	249.50	>285.40	>1.14	0.10	0.00
106 Schl-25200	0.0	0.0	>>10	>262.88	>>26.29	0.00	0.20
107 Schl-25201	0.0	0.0	>>10	41.22	>4.12	0.60	0.00
108 Schl-25175	4.0	0.0	>>10	123.18	>12.32	0.60	0.80
109 Schl-25241	0.0	8.8	>>10	237.47	>23.75	0.20	0.00
110 Schl-25266	0.0	4.8	>>10	240.88	>24.09	0.30	0.00
111 Schl-25235	0.0	0.0	>>10	>249.76	>>24.98	0.00	0.00
112 Schl-25246	0.0	0.0	>>10	>233.40	>>23.34	0.20	0.00
113 Schl-25265	0.0	0.0	>>10	>233.40	>>23.34	0.00	0.00
114 Schl-25293	16.2	22.1	>>10	>249.76	>>24.98	0.30	0.00
115 Schl-25354	10.9	13.0	>>10	>233.40	>>23.34	0.00	0.00
116 Schl-25372	10.0	23.8	>>10	>249.76	>>24.98	0.00	0.00
117 Schl-25236	13.7	20.9	>>10	>246.08	>>24.61	0.00	0.00
118 Schl-25117	0.0	3.0	>>10	>168.17	>>16.82	0.50	0.50
120 Schl-25140	0.0	n.d. ^a	>>10	>160.60	>>16.06	0.00	0.00

121 Schl-25217	0.0	0.0	>>10	>160.60	>>16.06	0.30	0.60
122 Schl-25109	1.6	3.5	>>10	>176.50	>>17.65	0.40	1.10
124 Schl-25132	0.0	0.0	>>10	>168.17	>>16.82	0.30	0.40
125 Schl-25218	0.0	6.2	>>10	>168.17	>>16.82	0.30	1.10
126 Schl-25110	0.0	0.0	>>10	>185.70	>>18.57	0.20	1.30
128 Schl-25134	2.3	0.0	>>10	>176.50	>>17.65	0.00	0.70
129 Schl-25251	0.0	0.0	>>10	>176.50	>>17.65	0.00	1.30
130 Schl-25111	3.0	0.0	>>10	>195.90	>>19.59	0.20	0.60
131 Schl-25135	3.9	0.0	>>10	182.73	>18.27	0.00	0.90
132 Schl-25252	0.0	10.4	>>10	>185.69	>>18.57	0.00	0.00
133 Schl-25150	0.0	0.0	>>10	>128.13	>>12.81	0.60	0.60
134 Schl-25167	11.0	12.4	>>10	>123.69	>>12.37	0.00	0.30
135 Schl-25289	4.9	5.7	>>10	99.94	>9.99	0.00	0.30
136 Schl-25274	26.5	21.0	>>10	116.69	>11.67	0.30	0.00
137 Schl-25281	15.4	23.5	>>10	>128.13	>>12.81	0.00	0.00
138 Schl-25275	6.6	28.2	>>10	>138.06	>>13.81	0.30	0.30
139 Schl-25280	2.9	13.2	>>10	>132.91	>>13.29	0.00	0.00
140 Schl-25285	2.9	10.3	>>10	>132.91	>>13.29	0.00	0.40
141 Schl-25276	16.7	25.3	>>10	>143.62	>>14.36	0.30	0.50
142 Schl-25282	21.3	22.2	>>10	>138.06	>>13.81	0.00	0.00
143 Schl-25148	0.0	7.4	>>10	>144.60	>>14.46	0.60	0.40
144 Schl-25163	8.0	11.0	>>10	>138.97	>>13.90	0.00	0.00
145 Schl-25261	17.7	20.9	>>10	>150.72	>>15.07	0.30	0.40
146 Schl-25277	15.9	23.2	>>10	127.54	>12.75	0.00	0.00
147 Schl-25283	7.1	22.5	>>10	>144.60	>>14.46	0.00	0.40
149 Schl-25269	0.0	1.1	>>10	>150.72	>>15.07	0.00	0.00
148 Schl-25262	20.7	21.4	>>10	>157.37	>>15.74	0.30	0.00

150 Schl-25279	0.0	0.0	>>10	>150.72	>>15.07	0.00	0.80
151 Schl-25263	20.1	21.8	>>10	>164.64	>>16.46	0.30	0.70
152 Schl-25278	0.0	0.0	>>10	>157.37	>>15.74	0.00	0.00
153 Schl-25303	1.8	15.3	>>10	>152.31	>>15.23	0.30	0.60
154 Schl-25315	9.2	12.2	>>10	>146.07	>>14.61	0.00	0.00
155 Schl-25044	21.4	85.1	2.75	>191.37	>69.666	0.00	0.00
157 Schl-25145	1.3	0.7	>>10	>181.62	>>18.16	0.30	0.00
158 Schl-25146	0.0	1.6	>>10	181.62	>>18.16	0.00	0.00
159 Schl-25042	24.2	90.5	2.20	>228.11	>103.735	0.00	0.00
161 Schl-25129	2.0	1.8	>>10	>214.39	>>21.44	0.20	0.00
162 Schl-25130	0.3	0.9	>>10	>214.39	>>21.44	0.00	0.00
163 Schl-25043	7.0	7.2	>>10	>243.70	>>24.37	0.00	0.00
165 Schl-25143	4.4	6.3	>>10	>228.21	>>22.82	0.00	0.00
166 Schl-25376	6.4	11.0	>>10	210.77	>>21.08	0.00	0.00
167 Schl-25207	0.0	0.0	>>10	>163.25	>>16.33	0.40	0.00
169 Schl-25243	99.2	100.0	0.26	31.58	121.46	0.00	0.00
170 Schl-25231	15.8	22.1	>>10	>156.10	>>15.61	0.00	0.00
172 Schl-25156	8.5	0.0	>>10	>171.09	>>17.11	0.00	0.00
173 Schl-25205	0.0	5.0	>>10	>189.26	>>18.93	0.60	0.40
175 Schl-25238	0.0	0.0	>>10	>200.63	>>20.06	0.00	0.70
176 Schl-25227	15.9	24.8	>>10	>179.71	>>17.97	0.00	0.00
177 Schl-25206	0.0	0.0	>>10	>163.25	>>16.33	0.50	0.80
179 Schl-25239	94.8	99.9	0.27	55.96	207.26	0.00	0.00
180 Schl-25230	14.9	24.4	>>10	>156.10	>>15.61	0.00	0.30
182 Schl-25172	4.1	0.0	>>10	>171.09	>>17.11	0.00	0.00
183 Schl-25208	0.0	0.0	>>10	>189.26	>>18.93	0.40	0.00
185 Schl-25244	2.3	3.1	>>10	>200.63	>>20.06	0.00	0.30

186 Schl-25234	0.8	21.8	>>10	>179.71	>>17.97	0.00	0.00
187 Schl-25306	0.0	16.1	>>10	>179.04	>>17.90	0.30	0.00
188 Schl-25335	0.0	4.2	>>10	>170.48	>>17.05	0.00	0.00
189 Schl-25397	9.8	12.9	>>10	>170.48	>>17.05	0.00	0.00
190 Schl-25189	0.0	0.0	>>10	>187.81	>>18.78	0.40	0.00
191 Schl-25190	4.6	0.0	>>10	>188.51	>>18.85	0.00	0.00
192 Schl-25305	0.0	9.7	>>10	>210.81	>>21.08	0.00	0.00
193 Schl-25324	0.0	2.4	>>10	>199.04	>>19.90	0.00	0.00
194 Schl-25304	0.0	11.5	>>10	>224.05	>>22.41	0.00	0.00
196 Schl-25346	4.5	5.4	>>10	>209.93	>>20.99	0.00	0.00
197 Schl-25323	0.0	2.3	>>10	>210.81	>>21.08	0.00	0.00
198 Schl-25318	6.5	11.8	>>10	>179.04	>>17.90	0.00	0.00
200 Schl-25350	11.4	97.3	2.59	131.85	50.91	0.40	0.50
201 Schl-25322	7.6	16.8	>>10	>170.48	>>17.05	0.00	0.00
202 Schl-25390	11.1	18.5	>>10	>170.48	>>17.05	0.00	0.00
203 Schl-25197	16.7	12.7	>>10	>188.51	>>18.85	0.00	0.00
204 Schl-25395	11.1	14.4	>>10	>188.51	>>18.85	0.00	0.00
205 Schl-25317	1.2	9.6	>>10	>210.81	>>21.08	0.00	0.00
207 Schl-25349	11.9	14.3	>>10	>198.26	>>19.83	0.00	0.40
208 Schl-25321	0.0	20.7	>>10	>199.04	>>19.90	0.00	0.00
209 Schl-25316	0.4	22.3	>>10	>224.05	>>22.40	0.00	0.00
211 Schl-25327	11.2	20.9	>>10	>209.93	>>20.99	0.00	0.00
212 Schl-25319	3.3	22.7	>>10	>210.81	>>21.08	0.00	0.00
213 Schl-25394	0.6	7.2	>>10	>210.80	>>21.08	0.00	0.00
214 Schl-25302	0.0	19.0	>>10	>181.62	>>18.16	0.30	0.00
215 Schl-25313	12.7	24.9	>>10	>172.81	>>17.28	0.50	0.00
216 Schl-25385	8.2	14.6	>>10	>172.81	>>17.28	0.00	0.00

217 Schl-25196	19.0	19.1	>>10	>191.37	>>19.14	0.50	0.00
218 Schl-25393	10.7	13.8	>>10	87.65	>8.77	0.00	0.00
219 Schl-25301	0.0	10.8	>>10	>214.39	>>21.44	0.30	0.00
221 Schl-25326	5.9	11.5	>>10	>201.43	>>20.14	0.00	0.50
222 Schl-25311	0.0	16.2	>>10	>202.22	>>20.22	0.00	0.00
223 Schl-25392	10.6	23.0	>>10	>202.22	>>20.22	0.00	0.00
224 Schl-25300	0.0	0.0	>>10	>228.11	>>22.81	0.30	0.00
226 Schl-25325	10.2	12.0	>>10	>213.48	>>21.35	1.20	0.00
227 Schl-25309	0.0	1.1	>>10	>214.39	>>21.44	0.00	0.00
228 Schl-25391	6.9	17.7	>>10	>214.39	>>21.44	0.00	0.00
229 Schl-25353	3.1	8.2	>>10	>157.54	>>15.75	0.00	0.40
230 Schl-25360	9.9	11.4	>>10	>150.87	>>15.09	0.30	0.30
232 Schl-25264	0.0	0.0	>>10	>164.29	>>16.43	0.30	0.30
233 Schl-25255	7.3	0.4	>>10	>164.83	>>16.48	0.50	0.00
234 Schl-25352	1.2	2.5	>>10	>181.62	>>18.16	0.00	0.50
235 Schl-25357	0.0	1.3	>>10	>172.81	>>17.28	0.60	0.00
236 Schl-25399	0.0	0.0	>>10	>172.93	>>17.29	0.00	0.00
237 Schl-25351	0.0	2.0	>>10	>191.37	>>19.14	0.00	0.40
238 Schl-25356	1.1	3.4	>>10	>181.62	>>18.16	0.60	0.00
239 Schl-25398	25.2	32.0	>>10	>181.73	>>18.17	0.00	0.00

^a nicht detektiert

ERKLÄRUNG

Ich versichere, dass ich meine Dissertation

„Synthese neuer Inhibitoren der Peptiddeformylase als potentielle Antimalariawirkstoffe“

selbständig ohne unerlaubte Hilfe angefertigt und mich dabei keiner anderen als der von mir ausdrücklich bezeichneten Quellen bedient habe.

Die Dissertation wurde in der jetzigen oder einer ähnlichen Form noch bei keiner anderen Hochschule eingereicht und hat noch keinen sonstigen Prüfungszwecken gedient.

Marburg, den 17. Dezember 2013

Inga Degenhardt

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, mit denen ich während meiner Zeit in Marburg zusammengearbeitet habe.

Mein größter Dank richtet sich an meinen Doktorvater Prof. Dr. Martin Schlitzer für die Möglichkeit der Promotion in seinem Arbeitskreis, die interessante Aufgabenstellung sowie die Betreuung und Unterstützung über den gesamten Entstehungszeitraums dieser Arbeit. Sowohl die fachlichen Anregungen als auch der gegebene Freiraum für eigene Ideen haben die Arbeit immer weiter vorangebracht.

Herrn Prof. Dr. Gerhard Klebe danke ich für die Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit und für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Ich bedanke mich bei Dr. Stefan Baumeister, Dominik Helmecke und Dr. Hans-Martin Dahse für die Durchführungen der umfangreichen biologischen Testungen.

Meinen Kolleginnen und Kollegen im AK Schlitzer, Reiner Müller, Iljana Steiner, Marlene Barho, Tino Guarino, Marc Boomgaren, Lena Kraus, Eva Schäfer, Dr. Regina Ortmann, Kerstin Krose, Michael Daude, Peter Henker und Patrick Mäder danke ich für die freundschaftliche und großartige Atmosphäre sowie die fachlichen und außerfachlichen Diskussionen.

Besonders Tino Guarino danke ich für die Unterstützung im Labor sowie die Durchführung von vielen, vielen Säulen und Etherbrücken während seiner Ausbildungszeit.

Ein herzlicher Dank geht außerdem an Reiner Müller. Ohne ihn und sein Organisationstalent wäre die Arbeitszeit nur halb so lustig und produktiv gewesen.

Ich bedanke mich bei meinen studentischen Praktikanten Elisabeth Schütz, Patrick Mäder, Justus Garve, Nesrin Keles, Jonathan Cramer, Habibe Pabakci und Serap Baburcan für ihre Mitarbeit und hohe Motivation.

Für das genaue und kritische Korrekturlesen dieser Arbeit danke ich Dr. Regina Ortmann, Dr. Wiebke Zander, Marlen Barho, Iljana Steiner und Dr. Philipp Toth.

Den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der analytischen Abteilungen und allen weiteren Service-Abteilungen des Instituts danke ich für die gute Zusammenarbeit.

Bedanken möchte ich mich besonders bei Regina Gerlach-Riehl für ihre guten Nerven und schnelle Hilfe bei organisatorischen Problemen.

Ilka Herbener, Manuel Kanitz, Dr. Philipp Toth und Fabian Ehlert danke ich für die regelmäßige morgendliche Ablenkung und die Unterhaltungen im Schwimmbad.

Abschließend danke ich meiner Familie und meinen Freunden, die mir durch ihre uneingeschränkte und bedingungslose Unterstützung das Studium sowie diese Arbeit ermöglicht haben.